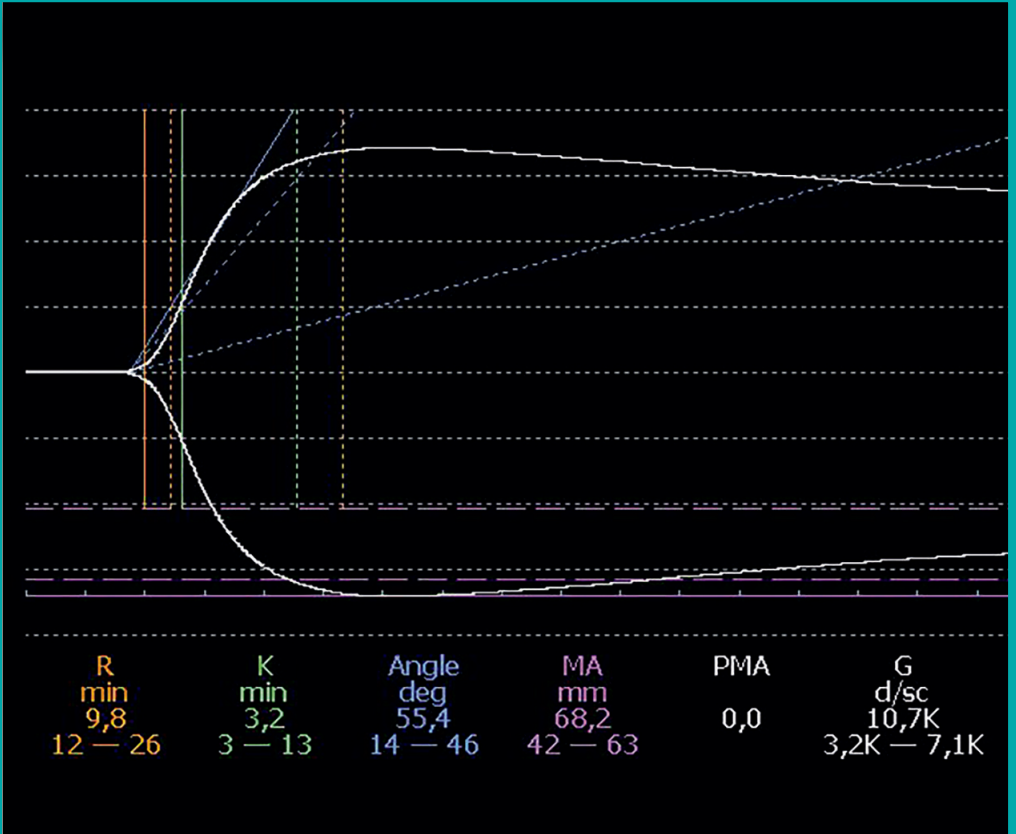


BEURTEILUNG DES GERINNUNGSSTATUS BEI HYPERTHYREOTEN KATZEN VOR UND NACH EINER RADIOJODTHERAPIE



KATHARINA HEUSER

INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Bibliografische Informationen der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet abrufbar über
<http://dnb.ddb.de>

© 2018 by Verlag:

Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH, Gießen
Printed in Germany

ISBN 978-3-86345-419-7

1. Auflage 2018

Verlag:

DVG Service GmbH
Friedrichstraße 17
35392 Gießen
Tel.: 0641/24466
info@dvb.de
www.dvb.de

Aus der
Klinik für Kleintiere, Innere Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer:
PD Dr. Natali Bauer
Prof. Dr. Reto Neiger

Beurteilung des Gerinnungsstatus bei hyperthyreoten Katzen vor und nach einer Radiojodtherapie

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von
Katharina Heuser
Tierärztin aus Dernbach

Gießen 2018

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan:

Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter:

PD Dr. Natali Bauer

Prof. Dr. Reto Neiger

Prof. Dr. Martin Diener

Tag der Disputation:

07.03.2018

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Literaturübersicht.....	3
2.1	Die Schilddrüse der Katze	3
2.1.1	Anatomie und Physiologie	3
2.1.2	Hyperthyreose der Katze	5
2.1.2.1	Signalement und Anamnese.....	5
2.1.2.2	Klinische Befunde	7
2.1.2.3	Laborbefunde.....	8
2.1.2.4	Diagnostische Tests	10
2.1.2.5	Bildgebende Untersuchungsverfahren	12
2.1.3	Therapieoptionen.....	16
2.1.3.1	Medikamentöse Therapie	16
2.1.3.2	Radiojodbehandlung	17
2.1.3.3	Thyreoidektomie	20
2.1.3.4	Diätetische Therapie.....	21
2.1.3.5	Andere Methoden	22
2.2	Blutgerinnung.....	23
2.2.1	Gefäßwand	24
2.2.2	Primäre Hämostase	24
2.2.3	Sekundäre Hämostase	25
2.2.4	Inhibitoren der Gerinnung	26
2.2.5	Fibrinolyse und Fibrinolyseinhibitoren	27
2.2.6	Gerinnungstests bei der Katze	28
2.2.7	Die Thrombelastographie als Globaltest der Gerinnung	31
2.3	Zusammenhang von Gerinnungsstörungen und Hypo- bzw. Hyperthyreose	39
2.3.1	Humanmedizin.....	39
2.3.2	Veterinärmedizin.....	41
2.3.3	Katze.....	42
3	Material und Methoden.....	44
3.1	Vergleichbarkeit der TEG-Messungen.....	44
3.1.1	Eingeschlossene Katzen	44

3.1.2	Probenanalyse.....	44
3.1.3	Statistische Auswertung	46
3.2	Veränderungen des Gerinnungsstatus vor und nach Radiojodtherapie	47
3.2.1	Eingeschlossene Katzen	48
3.2.2	Kontrollgruppe	48
3.2.3	Tierversuchsbewilligung	49
3.2.4	Voruntersuchungen	49
3.2.5	Szintigraphie und Radiojodtherapie.....	51
3.2.6	Probenanalyse.....	52
3.2.7	Statistische Auswertung	54
4	Ergebnisse	56
4.1	Vergleichbarkeit der TEG	56
4.1.1	Eingeschlossene Katzen	56
4.1.2	Korrelationsdiagramme, Bland-Altman-Diagramme	56
4.1.3	Variationskoeffizient CV.....	58
4.2	Veränderungen des Gerinnungsstatus vor und nach Radiojodtherapie	59
4.2.1	Eingeschlossene Katzen	59
4.2.2	Kontrollgruppe	59
4.2.3	Ergebnisse der Probenanalyse	60
5	Diskussion	73
5.1	Vergleichbarkeit der TEG	73
5.1.1	Eingeschlossene Katzen	73
5.1.2	Methodik der Thrombelastographie	73
5.1.3	Korrelationsdiagramme, Bland-Altman-Diagramme	76
5.1.4	Variationskoeffizient CV.....	77
5.2	Veränderungen des Gerinnungsstatus vor und nach Radiojodtherapie	82
5.2.1	Eingeschlossene Katzen	82
5.2.2	Kontrollgruppe	83
5.2.3	Einfluss der Behandlung während der Studie	83
5.2.4	Power-Analyse.....	85
5.2.5	Erhobene Daten.....	85
6	Zusammenfassung.....	94

Inhaltsverzeichnis

7	Summary	97
8	Literaturverzeichnis	100
9	Danksagung	121
10	Erklärung	122

Abkürzungsverzeichnis

α	Winkel Alpha (Variable der Thrombelastographie)
AA	arachidonic acid; Arachidonsäure
ACT	activated clotting time; aktivierte Gerinnungszeit
ADP	Adenosindiphosphat
Ao	Aortendurchmesser
AP	alkalische Phosphatase
aPTT	activated partial thromboplastin time; aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT III	Antithrombin III
AV-Block	atrioventrikulärer Block
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CLEIA	Chemilumineszenzenzymimmunoassay
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
cTSH	canine thyroidea stimulating hormone; canines Thyreotropin
CV	coefficient of variation; Variationskoeffizient
d	Dyn(es)
d.	der, des
deg	Degree; Grad (Einheit zur Winkelmessung)
dl	Deziliter
DIG	disseminierte intravasale Gerinnung
d.h.	das heißt
ECVIM-CA	european college of veterinary internal medicine – companion animals
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
ELFA	enzyme-linked fluorescence assay
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
et al.	et alii; und andere
evt.	eventuell

Abkürzungsverzeichnis

ft3	freies Trijodothyronin
ft4	freies Thyroxin
G	Gauge
G	exponentielle Reflexion von MA (Variable der Thrombelastographie)
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde(n)
HCM	hypertrophic cardiomyopathy; hypertrophe Kardiomyopathie
HMWK	high molecular weight kininogen; hochmolekulares Kininogen
I-131	Jod 131 (Jodisotop)
I-123	Jod 123 (Jodisotop)
IgG	Immunglobulin G
i.v.	intravenös
K	K-Zeit; Kinetik-Zeit (Variable der Thrombelastographie)
k.a.	keine Angabe
kd	Kilodyn(es)
kg	Kilogramm
l	Liter
La	Durchmesser linkes Atrium
log	Logarithmus
LY30/60	Lyse zum Zeitpunkt 30/60 min (Variable der Thrombelastographie)
M	molar
MA	Maximalamplitude (Variable der Thrombelastographie)
max	maximal
MBq	Megabecquerel
mCi	Millicurie
MCV	mean corpuscular volume; mittleres corpuskuläres Volumen
mg	Milligramm
µg	Mikogramm
MHz	Megahertz
min	Minute(n)

Abkürzungsverzeichnis

mm	Millimeter
ml	Milliliter
μl	Mikroliter
MPV	mean platelet volume; mittleres Thrombozytenvolumen
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Variable einer natürlichen Zahl
Nr.	Nummer
NT-ProBNP	N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid
OP	Operation
p	p-Wert, Signifikanzwert
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PIVKA	prothrombine induced in vitamine K absence
PL	Phospholipid
ppm	parts per million; Millionstel
PU/PD	Polyurie/Polydipsie
PT	prothrombin time; Prothrombinzeit
PTH	Parathormon
Q-Q-plot	quantile-quantile-plot; Quantil-Quantil-Diagramm
R	Reaktionszeit (Variable der Thrombelastographie)
r	Korrelationskoeffizient
Ref.	Referenz
RIA	Radioimmunoassay
ROI	region of interest
SD	Standardabweichung
sec/sc	Sekunde(n)
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TAFI	Thrombin-aktivierter Fibrinolyse-Inhibitor
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TB-ratio	thyroid-to-background-ratio
TEa	allowable total error; erlaubter Gesamtfehler

Abkürzungsverzeichnis

TEG	Thrombelastrogramm
TF	tissue factor; Gewebefaktor
TFPI	tissue factor pathway inhibitor; Inhibitor des Gewebefaktorweges
TPO	Thyreoida-Peroxidase
tPA	tissue plasminogen activator; Gewebs-Plasminogen-Aktivator
TRH	thyreotropin releasing hormone; Thyreoliberin
TSH	thyreoida stimulating hormone; Thyreotropin
TS-ratio	thyroid-to-salivary-ratio
TT	thrombin time; Thrombinzeit
TT3	totales Trijodthyronin
TT4	totales Thyroxin
U	Umdrehung(en)
uPA	Urokinase-Plasminogen-Aktivator
USA	United States of America
vgl.	vergleiche
vWF	von-Willebrand-Faktor
W	Watt
x-Achse	horizontale Achse eines Koordinatensystems, Abszissenachse
y-Achse	senkrechte Achse eines Koordinatensystems, Ordinatenachse
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die Hyperthyreose der Katze ist eine der häufigsten Erkrankungen der älteren Katze. Die Symptome reichen von Polyphagie und Gewichtsverlust über Magendarmprobleme und Polyurie/Polydipsie bis hin zur kardialen Dekompensation mit eventueller Todesfolge. Der Leidensdruck bei den Katzen und Besitzern ist entsprechend groß. Die Behandlungsmöglichkeiten sind vielfältig und da sowohl nicht invasive medikamentöse Möglichkeiten gegeben sind, als auch kurative invasive wie Thyreoidektomie oder Radiojodtherapie, lässt sich die Erkrankung individuell an die Bedürfnisse von Besitzer und Katze anpassen. Seit den ersten Veröffentlichungen zur Hyperthyreose der Katze Ende der 70er Jahre wurde sie in vielen Bereichen wissenschaftlich untersucht. Die Wirkungen der Schilddrüsenhormone sind aber von so vielfältiger Natur, dass manche Auswirkungen einer Hyperthyreose (und Hypothyreose) auf den Gesamtorganismus noch nicht genau belegt sind.

In der Humanmedizin ist bekannt, dass Abnormalitäten der Schilddrüsenhormone mit Veränderungen des Gerinnungssystems einhergehen. Thrombosen sind gefürchtete Komplikationen bei Hyperthyreose-Patienten. Die Hypothyreose dagegen bewirkt eher eine Blutungsneigung, welche in Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen Probleme hervorrufen kann. Die Messung der am Schilddrüsenhaushalt beteiligten Hormone gilt deshalb in der Humanmedizin heute als Routineverfahren.

Eigene Beobachtungen im Umfeld der hyperthyreoten Katzen während ihres Aufenthalts in der Klinik für Kleintiere, Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen im Rahmen einer Radiojodtherapie warfen erste Fragen in diesem Zusammenhang auf. Warum lässt sich bei hyperthyreoten Katzen aus einem Venenverweilkatheter in der Regel auch noch nach mehreren Tagen Blut gewinnen, was bei anderen Katzen normalerweise unmöglich ist? Diese Fragestellung führte zu ersten Recherchen und der Erkenntnis, dass über den Gerinnungsstatus bei hyperthyreoten Katzen noch wenig dokumentiert ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es somit, einen Überblick über die Gerinnungsverhältnisse bei an Hyperthyreose erkrankten Katzen zu geben, aber auch den Verlauf der Hämostase nach Therapie zu evaluieren. Da die Messung von Gerinnungsparametern bei der Katze eine diagnostische Herausforderung darstellt, und das Verfahren der Thrombelastographie, wie sie in dieser Arbeit angewendet wurde, noch wenig bei der Katze untersucht ist, wurde im ersten Teil dieser Dissertation eine Evaluation der Thrombelastographie bei der Katze durchgeführt.

2 Literaturübersicht

2.1 Die Schilddrüse der Katze

2.1.1 Anatomie und Physiologie

Die Glandula thyreoidea (Schilddrüse) ist eine endokrine Drüse, die Hormone in das Blut sezerniert. Ihr linker und rechter Lappen (Lobus sinister und dexter) liegen caudal des Kehlkopfs und umschließen die Luftröhre von ventral, verbunden über den Isthmus, der bei der Katze nicht immer ausgebildet ist (Nickel et al. 1992). Mit der Luftröhre ist die Schilddrüse nur durch lockeres Bindegewebe verbunden, sodass sie bei Vergrößerung durch die Schwerkraft in Richtung Brusteingang wandern kann, oder sogar ins Mediastinum hinein. Die Schilddrüse ist von rotbrauner Farbe und besitzt eine glatte, fein lobulierte Oberfläche (Nickel et al. 1992). Histologisch besteht die Schilddrüse aus einer bindegewebigen Kapsel mit Ausläufern ins Innere, die das interstitielle Bindegewebe darstellen. Die Schilddrüsenfollikel sind runde bläschenartige Gebilde, deren Rand von einer Basalmembran und einem darauf liegenden einschichtigen Follikelepithel gebildet wird. Im Inneren der Follikel befindet sich das Kolloid, eine gelartige Speichersubstanz für die Schilddrüsenhormone. Morphologisch geringfügig unterschiedlich vom Follikelepithel finden sich eingestreut parafollikuläre Zellen, die Calcitonin produzieren (Weyrauch et al. 2009).

Das über die Nahrung aufgenommene Jod wird als Jodid aus dem Blut über einen aktiven Transport (Natrium-Jodid-Symporter) entgegen einem Konzentrationsgefälle in die Follikelzellen (Thyreozyten) aufgenommen und zu elementarem Jod oxidiert. Das endoplasmatische Retikulum produziert Thyreoglobulin, ein komplexes Polypeptid mit mehreren Tyrosinradikalen. Am Golgi-Apparat wird dem Thyreoglobulin noch ein Kohlenhydratrest angefügt. Die Thyroidea-Peroxidase (TPO) katalysiert die Jodisation der Tyrosinanteile des Thyreoglobulin mit Jod, es entstehen Mono- und Dijodtyrosin. Diese Molekülanteile werden zu Trijodthyronin (T3) oder Thyroxin (T4) zusammengefügt, indem entweder einen Mono- und einen Dijodtyrosinrest verbunden wird, oder zwei Dijodtyrosinreste. Dies wird ebenfalls durch die TPO katalysiert. Das komplette Molekül wird durch Exozytose ins Kolloid ausgeschleust und dort gespeichert. Erst nach Wiederaufnahme über Endozytose in Vesikel in das Zellinnere wird durch Proteolyse das Thyreoglobulin wieder

abgespalten, es entstehen T3 und T4. Diese werden nach Stimulation durch TSH (thyroidea stimulating hormone) ins Blut abgegeben, wobei 50 mal mehr T3 abgegeben wird als T4. Im Plasma sind die beiden Hormone zu 99% an das Transportprotein Thyroxin-bindendes-Globulin (TBG) gebunden, der Rest liegt frei vor (fT3/fT4). Nur die freie Form von T3 ist biologisch aktiv, T4 dient als „Vorratshormon“, weil es eine sehr viel längere Halbwertszeit hat (190 h, T3 nur 19 h). In den Zielzellen muss T4 zunächst durch die Dejodase in T3 umgewandelt werden (Hick and Hick 2006). Reverses T3 ist ein weiteres Produkt der Dejodierung, welches biologisch unbrauchbar ist, und vorwiegend bei schweren Allgemeinerkrankungen gebildet wird (Kraft and Dürr 2014).

Die Regulation der Schilddrüsenfunktion basiert auf einem Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse und wird über einen negativen Feedback-Mechanismus geregelt. Eine Ausschüttung von Thyreotropin releasing hormone (TRH, auch als Thyreoliberin bezeichnet) aus dem Hypothalamus stimuliert die Adenohypophyse zur Bildung und Abgabe von Thyreotropin ins Blut, auch thyroidea stimulating hormone (TSH) genannt. Die Schilddrüsenzellen besitzen Rezeptoren für TSH. Das im Blut zirkulierende T3 und T4 hemmt über den Feedback-Mechanismus die Ausschüttung von TRH und TSH (Hick and Hick 2006).

Die Wirkungen der Schilddrüsenhormone sind vielfältig, beruhen aber meist auf der Regelung des Energieumsatzes (Engelhardt and Breves 2005). Sie wirken kalorigen, d.h. sie steigern den Energieumsatz und erhöhen die Körpertemperatur. Außerdem wird unter ihrem Einfluss mehr Glykogen in Leber und Muskel abgebaut und eine Glukoneogenese initiiert. Die lipolytische Wirkung mobilisiert Fettsäuren aus den Fettreserven. Bei Euthyreose wirken T3 und indirekt T4 anabol auf den Proteinstoffwechsel, bei einem Hormonüberschuss (Hyperthyreose) jedoch katabol. Die Ansprechbarkeit der Gewebe auf Katecholamine wird erhöht, um eine adäquate Reaktion in Stresssituationen zu ermöglichen. Hieraus resultiert eine Erhöhung von Atem- und Herzfrequenz sowie des Blutdrucks. Durch den gesteigerten Blutfluss im Glomerulum erhöht sich die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (Hick and Hick 2006). Die Schilddrüsenhormone dienen also zur Anpassung an Phasen erhöhter körperlicher Belastung.

2.1.2 Hyperthyreose der Katze

Die Hyperthyreose ist eine Erkrankung, die durch eine übermäßige Produktion von Schilddrüsenhormonen (T3 und T4) ausgelöst wird. Sie gilt mittlerweile als wichtigste endokrine Erkrankung der Katze mit einer Prävalenz von 2% in Überweisungskliniken in den USA (Edinboro and Scott-Moncrieff 2004), bzw. von 12,3% bei Katzen älter als acht Jahre einer süddeutschen Katzenpopulation (Köhler et al. 2016). Erstmals wurde sie 1979 bei der Katze beschrieben (Peterson et al. 1979). Das vermehrte Auftreten in den letzten Jahrzehnten wird damit zu erklären versucht, dass Besitzern und Tierärzten diese Erkrankung besser bekannt ist, die Population der Katzen als Haustiere immer größer wird und die Katzen im Durchschnitt länger leben. Andererseits haben sich auch die Möglichkeiten der Diagnostik stets weiterentwickelt seit den 70er Jahren (Peterson and Ward 2007). Der zugrundeliegende pathophysiologische Auslöser der Erkrankung ist weiterhin ungeklärt, viele Ursachen werden diskutiert, vor allem immunologische, ernährungsphysiologische, umweltbedingte und genetische (Peterson and Ward 2007). Wahrscheinlich wird die Erkrankung multifaktoriell ausgelöst.

Histopathologisch zeigt sich eine benigne adenomatöse Hyperplasie oder ein Adenom, die betroffenen Zellen produzieren autonom T4 und T3 ohne Anpassung an den TSH-Spiegel. Die betroffenen Schilddrüsenanteile zeigen ein oder mehrere gut umschriebene Foci des hyperplastischen Gewebes. Insgesamt weisen 70% der hyperthyreoten Katzen Befunde in beiden Schilddrüsenlappen auf (Birchard et al. 1984; Gerber et al. 1994). Weniger als 2% der Katzen weisen maligne Befunde im Sinne eines Karzinoms auf (Turrel et al. 1988; Peterson and Broome 2015a).

2.1.2.1 Signalement und Anamnese

Die Hyperthyreose ist eine Erkrankung der älteren Katze, mit einem durchschnittlichen Alter von 12-13 Jahren. Nur 5% der betroffenen Katzen sind jünger als 10 Jahre und hyperthyreote Katzen unter vier Jahren existieren nur als wenige Fallberichte (Mooney and Peterson 2012). Rassekatzen, insbesondere Siam und Himalaya Katzen erscheinen weniger häufig betroffen (Kass et al. 1999; Olczak et al. 2005; Köhler et al. 2016). Obwohl Geschlechtsprädispositionen beschrieben sind (Thoday and Mooney 1992; Broussard et al. 1995; Edinboro and Scott-Moncrieff

2004; Köhler et al. 2016), können klinische Arbeiten mit hohen Fallzahlen dies nicht bestätigen (Mooney and Peterson 2012). Die Symptome, mit denen hyperthyreote Katzen vorgestellt werden sind sehr variabel, da die Schilddrüsenhormone viele Organsysteme beeinflussen. Sie sind außerdem abhängig von der Erkrankungsdauer und möglichen Begleiterkrankungen. Da die Hyperthyreose progressiv verläuft, können Monate vergehen, bis eine Erkrankung durch den Besitzer wahrgenommen wird. Durch die katabole Stoffwechsellaage kommt es zum Gewichtsverlust bei 83 – 98% der betroffenen Katzen bis hin zur starken Abmagerung. Eine Polyphagie wird bei 49 – 81% der Katzen festgestellt. Auch Inappetenz und Anorexie können phasenweise oder länger anhaltend bei 7 - 25% der Katzen auftreten (Peterson et al. 1983; Thoday and Mooney 1992; Broussard et al. 1995). Es kommt sekundär durch den starken Abbau von Fett- und Muskelmasse zu Schwäche (10%).

Polyurie und Polydipsie (PU/PD, 16 - 71% betroffen) bei Katzen mit einer Hyperthyreose können mehrere Ursachen haben. Durch den vasodilatatorischen Effekt der Schilddrüsenhormone auf die afferenten Gefäße der Niere und der Steigerung des Blutdrucks kommt es zu einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Diverse Studien haben den Zusammenhang von Hyperthyreose und GFR-Erhöhung untersucht (Graves et al. 1994; Adams et al. 1997b; Becker et al. 2000; Boag et al. 2007). Eine durch diesen Effekt kaschierte Nierenerkrankung kann zudem die Symptome verstärken.

Besitzer beschreiben auch Verhaltensveränderungen. Hyperaktivität wird bei 31 - 76% der Katzen gesehen, aber auch Rastlosigkeit, Aggressivität und Anfälligkeit gegenüber Stress (Peterson et al. 1983; Thoday and Mooney 1992; Broussard et al. 1995). Nur 10% der Katzen fallen mit verminderter Aktivität und/oder Lethargie auf. Weitere neurologische Symptome bestehen aus Muskeltremor (18%) und Anfällen (7%), wahrscheinlich Folgen des Effekts der Schilddrüsenhormone auf das adrenerge System.

Gastrointestinale Symptome sind mit 30 - 55% der hyperthyreoten Katzen weniger häufig. Es wird ein direkter Effekt von T3 und T4 auf die Chemorezeptor-Trigger-Zone als Auslöser für Erbrechen diskutiert, die schnelle Aufnahme großer Mengen Futter aufgrund der Polyphagie könnte ebenfalls eine Erklärung sein (Mooney and Peterson 2012). Durchfall wird über die verkürzte Magenentleerungszeit und die

erhöhte Darmmotilität mit kürzerer Darmpassagezeit erklärt (Papasouliotis et al. 1993; Schlesinger et al. 1993).

Haarausfall, stumpfes Fell, vermindertes Putzverhalten und Alopezie durch exzessives Putzverhalten werden bei einem Drittel der Katzen gesehen (Thoday and Mooney 1992). Das exzessive Putzverhalten könnte durch die Hitzeintoleranz bei stark erhöhter Stoffwechsellaage ausgelöst werden (Mooney and Peterson 2012).

Hecheln und Dyspnoe bei Aufregung kann auf die Stressanfälligkeit zurückgeführt werden oder Symptom einer kardialen Begleiterkrankung sein. Auch eine Schwäche der Atemmuskulatur ist denkbar. In einem Körper mit erhöhtem Metabolismus fällt zudem vermehrt Kohlendioxid an und der Sauerstoffbedarf ist erhöht.

Sehr selten beschriebene Symptome sind Hämaturie (2%) und Ventroflexion des Halses (<1%). Letzteres kann durch Muskelschwäche oder eine Hyperthyreose-assoziierte Hypokaliämie bedingt sein (Mooney and Peterson 2012).

2.1.2.2 Klinische Befunde

Bei 90-96% der Katzen kann eine vergrößerte Schilddrüse palpiert werden (Peterson et al. 1983; Thoday and Mooney 1992). Um eine vergrößerte Schilddrüse zu palpieren wird der Kopf der Katze im Sitzen in Extension gebracht und mit Daumen und Zeigefinger am Kehlkopf beginnend, zu beiden Seiten der Trachea entlang gefahren. Bei palpierbarer Schilddrüse rutscht diese unter den Fingern weg. Asymmetrien, Lageveränderungen und Unregelmäßigkeiten können so gut beurteilt werden. Eine palpable Schilddrüse ist kein eindeutiges Zeichen für eine Hyperthyreose, da auch bei 59 - 76% euthyreoter älterer Katzen eine Schilddrüse tastbar ist (Norsworthy et al. 2002; Boretti et al. 2009). Klinische Symptome in Kombination mit einer palpablen Schilddrüse zeigen eine positive Korrelation von steigender Schilddrüsengröße und Wahrscheinlichkeit für eine Hyperthyreose (Boretti et al. 2009). Somit sollten Katzen mit Tastbefunden strenger auf die Entwicklung einer Hyperthyreose hin überwacht werden (Graves and Peterson 1990).

Weitere klinische Auffälligkeiten, die über die anamnestisch genannten (Abmagerung, schlechte Fellqualität, Alopezie) hinausgehen, sind vor allem kardial bedingt. T3 und T4 haben über ihren Einfluss auf das adrenerge System einen indirekten kardialen Effekt. Aber auch eine Induktion von Genen am Herzmuskel

direkt ist vorhanden. Das Herz muss sich zudem noch auf eine durch die Hyperthyreose veränderte periphere Gewebsdurchblutung (periphere Vasodilatation) anpassen (Glaus and Wess 2010). Alle drei Mechanismen führen zu einem Zustand mit hoher Herzauswurfleistung. Als Folge entsteht eine Hypertrophie des Herzmuskels (hypertrophe Kardiomyopathie, HCM) mit Relaxationsstörung. Als Spätfolge kann kongestives Herzversagen auftreten. Die durch die Hyperthyreose ausgelösten kardialen Veränderungen sind größtenteils reversibel (Mooney and Peterson 2012), können jedoch von einer HCM anderer Ursache verschlimmert werden. Klinische Anzeichen einer kardialen Begleiterkrankung sind Tachykardie bei fast der Hälfte der Katzen, ein systolisches Herzgeräusch als Anzeichen einer Obstruktion des Ausflusstraktes bei HCM, und/oder ein Galopprrhythmus. Selten kommen Rhythmusstörungen wie AV-Blöcke vor.

Der Effekt auf den Blutdruck wird kontrovers diskutiert. Die 1990 postulierten 87% Hypertonien bei hyperthyreoten Katzen (Kobayashi et al. 1990) konnten durch weitere Studien relativiert werden (9 - 19%; (Stepien et al. 2003; Syme and Elliott 2003)). Da Katzen, vor allem hyperthyreote, sehr stressanfällig sind, ist es schwierig, einen realistischen Blutdruck in Ruhe zu messen.

2.1.2.3 Laborbefunde

Das zelluläre Blutbild zeigt im Wesentlichen ein Stressleukogramm (Mooney and Peterson 2012), d.h. Blutwertveränderungen, die nach Phasen mit erhöhtem Kortisolbedarf (z.B. chronische Erkrankung) auftreten (Neutrophilie ohne Linksverschiebung, Monozytose, Eosinopenie, Lymphopenie) (Niemand et al. 2006). Zusätzlich wird eine moderate Erythrozytose und ein erhöhtes mittleres Erythrozytenvolumen (mean corpuscular volume; MCV) in ca. der Hälfte der hyperthyreoten Katzen beschrieben (Peterson et al. 1983; Broussard et al. 1995). Erklärt werden kann dieser Befund durch ein verstärktes Wachstum der erythroiden Vorläuferzellen durch die Schilddrüsenhormone (Dainiak et al. 1978). Die Vorläufer besitzen einen β -adrenergen Rezeptor (Popovic et al. 1977), außerdem wird durch den erhöhten Stoffwechsel und die folgende Hypoxie die Erythropoetinproduktion angeregt (Peschle et al. 1978). Die Veränderungen der Erythrozyten sind nicht von klinischer Bedeutung (Mooney 2009). Anämien kommen selten durch die Erschöpfung des Knochenmarks oder als Eisemmangelanämie vor (Thoday and

Mooney 1992). Heinz-Körper treten vermehrt auf und können bei 40% der hyperthyreoten Katzen gesehen werden. Bei gesunden Katzen zeigen nur 12% Heinz-Körper (Christopher 1989). Die mittleren Thrombozytenvolumina können bei hyperthyreoten Katzen im Vergleich zu gesunden Katzen vergrößert sein (Sullivan et al. 1993), die Bedeutung bleibt unklar.

Blutchemische Messwerte ergeben bei Hyperthyreose typische auftretende Veränderungen. Hierbei sind vor allem die Leberenzymwerte zu nennen. So zeigen 90% der Katzen eine Erhöhung mindestens eines der Leberenzyme (Mooney and Peterson 2012). Der Anstieg kann dramatisch sein. Er korreliert mit der Höhe des T4 (Mooney 2009), weshalb bei stark erhöhten Leberwerten und nur geringgradiger T4-Erhöhung immer an eine gleichzeitig vorliegende Leberpathologie gedacht werden sollte. Die durch eine Hyperthyreose hervorgerufenen Vorgänge in der Leber rufen keine sonographischen Veränderungen des Lebergewebes oder abnormale Funktionstests hervor (Berent et al. 2007), auch histologisch ergeben sich nur moderate unspezifische Befunde (Peterson et al. 1983). Mit Erreichen einer Euthyreose verschwinden auch die Auffälligkeiten der Leberenzyme (Mooney et al. 1992a). Die Alkalische Phosphatase (AP) kommt nicht nur in der Leber, sondern auch im Knochen vor. Eine Erhöhung der AP kann also auch vom Knochen herrühren. Tatsächlich ist während der Hyperthyreose das Knochenisoenzym erhöht, allerdings besteht keine Korrelation mit dem T4 (Foster and Thoday 2000). Zu dem vermuteten veränderten Knochenmetabolismus passt auch die in 36 - 43% der Fälle vorhandene Hyperphosphatämie bei Fehlen einer Azotämie (Archer and Taylor 1996; Barber and Elliott 1996). Es konnte eine vermehrte Osteoblastenaktivität nachvollzogen werden. Bis zu 50% der Katzen weisen zudem ein vermindertes ionisiertes Kalzium auf (Archer and Taylor 1996). Ein Hyperparathyreoidismus konnte anhand der Messung der Parathormonkonzentration im Plasma (PTH) bei mehr als 70% der Katzen bewiesen werden ((Archer and Taylor 1996; Barber and Elliott 1996). Eine Erklärung für diese gegensätzlichen Befunde (erniedrigtes ionisiertes Kalzium, erhöhtes PTH) wird nicht angegeben.

Eine milde bis moderate Azotämie kann bei Katzen mit Hyperthyreose vorhanden sein. Die zunächst beschriebenen hohen Raten von 25 - 70% der Katzen (Peterson et al. 1983; Thoday and Mooney 1992) können neueren Daten zu Folge nach unten korrigiert werden (Broussard et al. 1995). Das hohe durchschnittliche Alter der an

Hyperthyreose erkrankten Katzen bedingt durchschnittlich höhere Plasma-Kreatinin- und -Harnstoffwerte, da mit steigendem Alter eine zusätzliche chronische Nierenerkrankung wahrscheinlicher ist. Dazu trägt der bei der Hyperthyreose auftretende vermehrte Proteinabbau, eine mögliche Hypertension und/oder eine prärenale Azotämie bei (DiBartola and Brown 2000). Wenn keine Azotämie vorliegt, weisen die hyperthyreoten Katzen im Vergleich mit einer gleichalten Katzenpopulation eine niedrigere Kreatininkonzentration auf (Barber and Elliott 1996).

Eine Hypokaliämie tritt bei einer Hyperthyreose selten auf. Stressbedingt kann eine leichte Hyperglykämie gemessen werden (Peterson et al. 1983; Broussard et al. 1995).

Aufgrund des hohen Aufkommens kardialer Begleiterkrankungen bei Hyperthyreose können die kardialen Biomarker erhöht sein; eine erhöhte Troponin I-Konzentration konnte bei 50% der Katzen gemessen werden (Connolly et al. 2005). Die Konzentration von Troponin I und NT-ProBNP (B-type natriuretisches Peptid; kardialer Biomarker) unterschieden sich bei Katzen mit Hyperthyreose und HCM anderer Ursache nicht. Im Gegensatz zu den Katzen mit HCM anderer Ursache sanken die Konzentrationen der kardialen Biomarker im Blut bei hyperthyreoten Katzen nach Therapie signifikant (Sangster et al. 2014), was für einen Rückgang der kardialen Befunde spricht.

Die Urinbefunde von Katzen mit Hyperthyreose sind unspezifisch, mit einem spezifischen Gewicht zwischen 1009 und 1050. Vergleicht man das spezifische Gewicht des Urins mit einer gesunden altersgleichen Kontrollgruppe, haben hyperthyreote Katzen im Durchschnitt ein niedrigeres spezifisches Gewicht (Mooney 2009). Bei 12% der hyperthyreoten Katzen ist eine bakterielle Infektion der Harnwege nachweisbar (Mayer-Roenne et al. 2007).

2.1.2.4 Diagnostische Tests

Zur Diagnosestellung einer Schilddrüsenüberfunktion stehen die im Plasma zirkulierenden Hormonkonzentrationen freies T3 und freies T4 (fT3, fT4) und das totale T3 und totale T4 (TT3, TT4) zur Verfügung, wobei beachtet werden muss, dass die Schilddrüsenhormone tageszeitlichen Schwankungen unterliegen (Meric 1989). TT3 und TT4 ergeben, untersucht an 1310 Katzen, eine fast 100%ige

Spezifität und eignen sich daher gut zum Einschluss einer Hyperthyreose (Peterson et al. 2001). Die Messung von TT3 hat jedoch eine geringe Sensitivität von 63%. Bezüglich der Sensitivität zeigt fT4 die besten Ergebnisse (98,5% im Gegensatz zu 91,3% bei TT4), fT4 hat aber nur eine Spezifität von 93,7%. Bei hyperthyreoten Katzen mit milden Krankheitsanzeichen ist die Sensitivität für fT4, TT4 und TT3 93%, 61% und 20%. Es zeigt sich also, dass mit der kombinierten Messung von TT4 und fT4 gute diagnostische Tests vorliegen. An anderer Stelle werden 917 hyperthyreote, 131 klinisch gesunde und 32 Katzen mit anderen Krankheiten, aber der Hyperthyreose ähnlichen Symptomen untersucht. Die Sensitivität für TT4, TT3 und fT4 liegt hier bei 95,2%, 65,3% und 96,8%. Die Spezifität ergibt 96,3%, 98,2% und 95,1% (Peterson et al. 2015). Allerdings sind alle oben beschriebene Sensitivitäten und Spezifitäten nur gültig, wenn fT4 mit dem Equilibrium-Dialyseverfahren bestimmt wird. Dieses ist aufwendig und kostspielig und nicht in allen Laboren routinemäßig zu messen. Die Messung von TT4 ist mit mehreren Methoden möglich (RIA – Radioimmunoassay, CLEIA – Chemilumineszenzenzymimmunoassay, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay und andere) und bei der Katze validiert. Vorsichtig sein sollte man jedoch bei in-house ELISA-kits und Methoden mit humanen Test-kits (Peterson 2013). Eine neue in-house Messmethode mittels Enzyme-Fluoreszenz-Assay (ELFA – enzyme linked fluorescence assay) zeigt eine hohe Präzision und hat eine gute Korrelation mit einer Referenzmethode. Sie kann deshalb für die Messung von T4 bei der Katze empfohlen werden (Wehner 2016).

TSH kann bei der Diagnosestellung helfen, da zu erwarten ist, dass bei einer Hyperthyreose die TSH-Konzentration durch den negativen Feedback unter dem Referenzbereich liegt. Ein katzenspezifischer Assay ist nicht vorhanden, jedoch lassen sich mit dem caninen TSH-Assay auch für Katzen akzeptable Messungen erzielen (Wakeling 2010). Eine aktuelle Studie bestätigt, dass der canine Assay auch für die Katze verwendet werden kann. Es werden Sensitivitäten für canines TSH (cTSH) zur Diagnosestellung einer Hyperthyreose von 98% ausgegeben, die höher liegen als für die Messung von TT4 (95,2%) oder fT4 (96,8%). Allerdings zeigt sich die Spezifität als niedrig mit 69,9% (Peterson et al. 2015).

Die wenigen Ausnahmen, bei denen die Diagnose auch nach wiederholter Messung der Hormonkonzentrationen eine Herausforderung darstellt, können mit weiterführenden Tests untersucht werden.

Zur Verfügung steht ein TRH-Suppressionstest. Hierbei ist ein Anstieg von T4 im Blut um mehr als 60% der Basalkonzentration nach Gabe von TRH physiologisch, eine Stimulation um weniger als 50% der Basalkonzentration hinweisend für eine Hyperthyreose (Peterson et al. 1994). Akute Nebenwirkungen nach TRH-Gabe sind Erbrechen, Salivation und Tachypnoe. Die Testergebnisse von anderweitig schwer erkrankten Katzen sind jedoch nicht eindeutig und gaukeln zum Teil eine Hyperthyreose vor (Tomsa et al. 2001).

Beim T3-Suppressionstest wird T3 verabreicht, um durch die Rückkopplung über die Hypophyse die T4-Konzentration zu senken, was bei der Hyperthyreose nicht möglich ist. Initial werden basale T3- und T4-Konzentrationen gemessen, dann wird über 3 Tage oral T3 (Liothyronin) verabreicht, mit anschließender Messung der T3- und T4-Konzentration. Eine minimale oder keine Reduktion der T4-Konzentration weist auf eine Hyperthyreose hin. Die Bestimmung der T3-Konzentration im Blut dient zur Überprüfung der richtigen Verabreichung (Mooney and Peterson 2012).

Ein TSH-Stimulationstest wird klassischerweise zur Sicherung einer Hypothyreose herangezogen, in älterer Literatur wird er aber auch zur Diagnosestellung der feline Hyperthyreose angewendet. Es ergeben sich jedoch große Überlappungen zwischen gemessenen T4-Konzentrationen nach Stimulation von eu- und hyperthyreoten Katzen (Peterson et al. 1988; Mooney et al. 1992a; 1996). Ein Kurzbericht aus dem Jahr 2011 beschreibt andererseits signifikante Unterschiede des prozentualen T4-Konzentrationsanstiegs nach TSH-Stimulation zwischen hyperthyreoten Katzen und einer Vergleichsgruppe aus gesunden älteren Katzen (Müller and Neiger 2011).

2.1.2.5 Bildgebende Untersuchungsverfahren

Mittel der Wahl zur Darstellung der Schilddrüse, besonders in Hinblick auf ihre Aktivität, ist die Szintigraphie. Sie wird mit Jod-Isotopen (I-131 oder I-123) oder mit Technetium-99m durchgeführt. Die Jod-Isotope eignen sich weniger, da sie eine lange Halbwertszeit (mehrere Tage) haben und hohe Strahlenmengen emittieren. Technetium-99m (auch Pertechnat) hat eine Halbwertszeit von 6,01 h und emittiert sehr wenig γ - und keine β -Strahlen. Es wird aktiv wie Jod in die Schilddrüse aufgenommen, aber nicht in Hormone eingebaut, sodass es die aktiven Schilddrüsenareale gut darstellen kann. Verwendet wird die Szintigraphie bei der Katze zur Diagnosestellung, Lokalisation der Schilddrüse und zur Suche nach

ektopem Gewebe oder Hinweisen auf Metastasierung (Kintzer and Peterson 1994). Vor einer Thyreoidektomie wird sie zur Planung der OP angeraten. Vor einer Radiojodbehandlung kann sie zur Bestimmung der zu applizierenden Dosis herangezogen werden (siehe 2.1.3.2.). Auch der Therapieerfolg kann nach einer Thyreoidektomie respektive Radiojodbehandlung mit der Szintigraphie überprüft werden. Da die Katzen für die Dauer der Aufnahme ruhig liegen müssen, ist zumeist eine Sedation/Narkose nötig. Eine Dosis von 37 bis 148 MBq Technetium-99m wird intravenös verabreicht. Nach einer Wartezeit von 20-60 min kann das Bild in ventraler und/oder lateraler Lage mit einem Kollimator aufgezeichnet werden (Puille et al. 2002). Außer den Schilddrüsenlappen finden sich noch mehr oder weniger starke Anreicherungen in den Speicheldrüsen und der Magenschleimhaut, sowie aufgrund der hohen Blutdichte in der Herzregion (McAfee and Subramanian 1984). Die Silhouette der Katze ist durch eine geringe Anreicherung im Weichteilgewebe sichtbar. Gesunde Katzen zeigen zwei länglich ovale, in Größe und Sitz symmetrische Anreicherungen mittig am Hals. Die Ränder der Anreicherungen sollten regelmäßig und glatt sein (Daniel and Neelis 2014). Die Anreicherungen in den Schilddrüsenlappen und den Speicheldrüsen sollten sich bei gesunden Tieren ungefähr entsprechen (Anreicherung ca. 0,8 - 1:1 (Beck et al. 1985)). Bei bilateraler Hyperthyreose stellen sich zwei heiße Knoten im Bereich der Schilddrüse rechts und links dar. Allerdings können diese von unterschiedlicher Größe, Anreicherung und Berandung sein und ihren physiologischen Sitz unterhalb des Kehlkopfes verlassen haben. Schilddrüsenanteile können bis in den Brustkorb hinein wandern. Bei unilateraler Erkrankung reichert der kontralaterale Lappen meist kein Technetium an, da er aufgrund des negativen Feedback-Mechanismus atrophiert ist. Ektopes Schilddrüsengewebe oder ein maligner Prozess stellen sich durch multiple Anreicherungen im Halsbereich, in den präscapularen Lymphknoten, der Lunge oder mediastinal dar (Kintzer and Peterson 1994). Eine eindeutige Diagnose eines Karzinoms ist nur pathohistologisch möglich. Möglichkeiten, das anreichernde Gewebe quantitativ zu beurteilen, stellen die prozentuale Technetiumaufnahme, die thyroid-to-salivary-ratio (TS-ratio) und die thyroid-to-background-ratio (TB-ratio) dar. Die prozentuale Technetiumaufnahme setzt die im Schilddrüsengewebe gemessenen Counts in ein prozentuales Verhältnis mit der injizierten Dosis an Technetium (Mooney et al. 1992b; Nap et al. 1994). Sie wird nur selten verwendet,

da sie aufwendiger zu messen ist. Bei der TS-ratio wird eine region of interest (ROI) um die Kontrastmittelanreicherungen in der Schilddrüsenloge gelegt (Maßeinheit counts/pixel), und diese mit den Anreicherungen der Speicheldrüsen verglichen. Referenzwerte sind beschrieben (Beck et al. 1985; Daniel et al. 2002; Peterson and Broome 2015a). Die beste Korrelation der TS-ratio mit T4 ergibt sich bei der Messung 20 min nach Injektion von Technetium-99m, mit nur einer ROI um den aktiveren Schilddrüsenanteil im Vergleich mit beiden Speicheldrüsen. Als Referenzbereich bei gesunden Katzen wird ein Wert von $0,82 \pm 0,05$ ermittelt. Hyperthyreote Katzen lassen sich gut von euthyreoten unterscheiden (Daniel et al. 2002). Eine jüngere Auswertung ergab bei gesunden Tieren im Mittel 0,9. Die Sensitivität der TS-ratio, wenn 1,5 als oberer Grenzwert angenommen wird, liegt bei 98,7% (Peterson and Broome 2015a). Bei der TB-ratio wird die ROI mit einer ungefähr gleich großen ROI in der Weichteilsilhouette der Katze verglichen. Auch hier sind Referenzbereiche beschrieben, allerdings liefert die TB-ratio im Vergleich mit der TS-ratio variablere Ergebnisse (Beck et al. 1985). Die TS- und TB-ratio können verwendet werden, um retrospektiv ein Therapieversagen nach einer Radiojodtherapie mit fixer Dosis vorherzusagen. Die TB-ratio liefert hierbei bessere Ergebnisse als die TS-ratio (Wallack et al. 2010). Die Sensitivität der TB-ratio als Test auf Hyperthyreose liegt bei 96,1%. In Kombination mit der TS-ratio kann die Sensitivität auf 99,3% gesteigert werden (Peterson and Broome 2015a). Sehr große Anreicherungen werden bei beiden ratios unterschätzt (Forrest et al. 1996), eventuell weil kein dreidimensionales Volumen in die Berechnung eingeht. Weitere Daten ergeben, dass die TS-ratio besser mit T4 korreliert als die TB-ratio. Als Hintergrund-ROI können verschiedene Bereiche (meist kreisförmig) im Körper der Katze verwendet werden, wobei die ROI über dem Herzen der Katze (thyroid-to-heart-ratio) die beste Korrelation mit der Plasma-Technetium-Aktivität aufweist. Allerdings bestehen keine großen Unterschiede zwischen den Orten der ROI als Hintergrund, alle zeigen eine ähnliche Korrelation mit T4 (Bettencourt et al. 2016).

Zur Sonographie der Schilddrüse werden kleine, hochauflösende Linearschallköpfe (mindestens 7,5 MHz) verwendet. Für den Schall in gerader Rückenlage, mit lang ausgestrecktem Kopf ist häufig bei den gestressten Tieren eine Sedation/Anästhesie erforderlich. Die beiden Schilddrüsenlappen rechts und links der Trachea lassen sich in Längs- und Querschnitten darstellen, wobei der Längsschnitt aufgrund der

geringen Breite des Organs schwierig sein kann. Benigne und maligne Zubildungen lassen sich nicht eindeutig voneinander abgrenzen, eine ultraschallgestützte Feinnadelpunktion ist möglich. Hinweise können anhand des Aufbaus, der Ausdehnung ins umliegende Gewebe und Veränderungen von beteiligten Lymphknoten gefunden werden. Die gesunde Schilddrüse ist von moderater Echogenität, oval und homogen, mit glatten Rändern und umgeben von einer hyperechogenen Kapsel (Wisner and Nyland 1998). Adenomatöse Veränderungen zeigen eher einen rundlichen Querschnitt, sind hypoechogener, lobuliert und an den Rändern aufgeworfen, häufig enthalten sie eine oder mehrere Zysten mit anechogenem Inhalt. Ist der kontralaterale Schilddrüsenlappen verkleinert, weist dies auf eine einseitige Erkrankung mit reaktiver Atrophie hin. Die Sonographie birgt Schwierigkeiten in der Erkennung von ektopem Schilddrüsengewebe, kann aber in der Differenzierung von ein- oder beidseitiger Erkrankung hilfreich sein (Wisner and Nyland 1998). Ein Vergleich von hyperthyreoten Schilddrüsen vor und nach einer Radiojodtherapie zeigt, dass sich die Sonographie eignet, um den Therapieerfolg zu überprüfen (Barberet et al. 2010).

In der Humanmedizin werden Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung der Schilddrüse verwendet. Im Gegensatz dazu gibt es sehr wenige Daten zur Schilddrüse der Katze im CT, und keine zur MRT. CT-Untersuchungen an 8 Tieren lassen eine Berechnung des Schilddrüsenvolumens durch die Messung von Länge, Breite und Höhe in Dorsal-, Saggital- und Trasversalschnitten zu. Die Schilddrüse erscheint hierbei hyperattenuierend verglichen mit dem umgebenden Gewebe, homogen und oval (Drost et al. 2006). Ein Vergleich mit der Szintigraphie 25 hyperthyreoter Katzen zeigt, dass die CT nicht eindeutig zwischen uni- und bilateraler Erkrankung unterscheiden kann, was einen Nachteil darstellt, sollte eine Thyreoidektomie geplant werden. Der jeweils aktivere Knoten kann aber einer Seite zugeordnet werden bei bilateraler Erkrankung (Lautenschlaeger et al. 2013).

2.1.3 Therapieoptionen

2.1.3.1 Medikamentöse Therapie

Thiamazol (Synonym Methimazol) ist eine chemische Verbindung aus den Gruppen der Imidazoline und Thioharnstoffe. Es unterdrückt die TPO, welche für die Oxidation von Jodid zu Jod, die Inkorporation von Jod in Thyreoglobulin und die Verbindung der Tyrosinreste zu T3 und T4 verantwortlich ist. Somit wird die Produktion von T3 und T4 gehemmt. Der Effekt ist dosisabhängig. Nach Aufnahme über den Darm hält die Wirkung bis maximal 48 h nach Aufnahme an (Peterson et al. 1988), obwohl im Plasma nur kurze Halbwertszeiten beschrieben sind. Da Thiamazol nicht die Freisetzung der Hormone aus dem Kolloid blockiert, tritt ein Effekt erst 2-4 Wochen nach Therapiestart auf. Auf das Wachstum des Schilddrüsenadenoms hat das Medikament keinen Einfluss (Trepanier 2007). Die Therapie ist reversibel und muss lebenslang verabreicht werden. Eine Behandlung der Hyperthyreose vor geplanter Radiojodbehandlung oder Thyreoidektomie ist von Vorteil, um die Folgen einer nicht reversiblen Therapie auf die Nieren zu testen und um eine bessere Narkosefähigkeit der Katze zu erreichen.

Die Anfangsdosis beträgt 1,25 – 2,5 mg Thiamazol zweimal täglich. Das Medikament kann oral, perkutan oder als subkutane Injektion verabreicht werden, wobei letzteres für den Besitzer oft nicht praktikabel ist. Das perkutane Aufbringen von Thiamazol-haltiger Salbe auf die Innenseite der Pinna ist eine gute Alternative zur oralen Medikation mit geringen Nebenwirkungen (gastrointestinale Symptome, Rötung der Pinna). Allerdings ist es schwierig, die T4-Konzentration konstant im euthyreoten Bereich zu halten, hypo- und hyperthyreote Phasen treten häufig auf (Boretti et al. 2014). Unabhängig von der Art der Applikation muss die Einstellung anfangs alle 2-4 Wochen kontrolliert werden. Ist der Effekt noch nicht ausreichend, muss die Dosis gesteigert werden. Eine täglich einmalige Gabe hat sich im Gegensatz zur zweimal täglichen Applikation als unterlegen herausgestellt (Trepanier et al. 2003). Im Gegensatz dazu ist eine täglich einmalige Gabe von Carbimazol, dem Prodrug von Methimazol, ausreichend. Carbimazol wird nach Aufnahme im Darm noch vor Ort durch Hydrolyse in Thiamazol umgewandelt, bevor es in den Blutkreislauf gelangt. Es besitzt eine Retardwirkung. Nebenwirkungen treten bei 18% der mit Thyreostatika behandelten Katzen auf (Peterson et al. 1988), klingen in der Regel nach Absetzen aber wieder ab. Allerdings bringt die Umstellung von Thiamazol auf Carbimazol keine

Besserung, da es sich nach Umwandlung im Darm um das gleiche Medikament handelt. Es kommen gastrointestinale Nebenwirkungen (Anorexie, Durchfall, Erbrechen; ca. 10% der Katzen), hämatologische Veränderungen (Neutropenie, Thrombopenie; 3-9% der Katzen) und Hautveränderungen, vor allem im Gesicht, mit Pruritus und Erythem vor (2-3% der Katzen). Zudem ist eine Hepatotoxizität mit Erhöhungen der AP, ALT und des Bilirubins bekannt, in Leberbiopsien können Nekrosen und Degeneration gefunden werden (Peterson et al. 1988). Die durch die Hyperthyreose entstandene abnormal hohe Durchblutung der Niere mit Erhöhung der GFR wird bei allen Therapieformen auf ein normales Niveau vermindert. Bei fast allen Katzen kann deshalb nach Thiamazoltherapie ein Anstieg der Konzentration von Harnstoff und Kreatinin gesehen werden (Becker et al. 2000). 15 – 20% der Katzen entwickeln mit der Therapie eine Azotämie (Graves et al. 1994; Adams et al. 1997a). Bei azotämischen Katzen kann versucht werden, einen Mittelweg zwischen Hyperthyreose und dekompensierter Nierenerkrankung zu erreichen, in dem die Einstellung mit Thiamazol T4-Werte am oberen Referenzbereich anstrebt (Daminet et al. 2014). Sehr selten ruft Thiamazol eine Veränderung des Gerinnungssystems hervor. Beim Mensch ist eine Hypoprothrombinämie bekannt (Lipsky and Gallego 1988). Eine Beeinflussung der Gerinnungswerte kann bei hyperthyreoten Katzen nicht nachvollzogen werden. So zeigen 20 hyperthyreote Katzen keine signifikanten Veränderungen von PT (Prothrombinzeit) oder aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) vor und nach einer Thiamazoltherapie. Auch weist keine der Katzen klinische Blutungstendenzen auf (Randolph et al. 2000). Dennoch ist ein Einzelfall beschrieben, bei dem eine Katze eine hämorrhagische Diathese unter Thiamazol entwickelte, ohne Thrombozytopenie (Peterson et al. 1988).

Bei Katzen, die keine Nebenwirkungen entwickeln, kann ein Therapieerfolg bei oraler Gabe von über 90% verzeichnet werden (Peterson et al. 1988; Trepanier et al. 2003). Auch die transdermale Verabreichung liefert zufriedenstellende Ergebnisse (Sartor et al. 2004; Lécuyer et al. 2006; Boretti et al. 2014).

2.1.3.2 Radiojodbehandlung

I-131 ist ein radioaktives Jod-Isotop. Physiologisch hat es die gleichen Eigenschaften wie „kaltes“ Jod und wird nach gleichem Mechanismus in die Schilddrüsenzellen aufgenommen. Als β - und γ -Strahler zerstört es das angrenzende Gewebe im

Umkreis von bis zu 2 mm. Die bei einer Hyperthyreose nicht betroffenen Areale der Schilddrüse sind durch den negativen Feedback-Mechanismus stoffwechselinaktiv, nehmen kein Jod auf, und werden deshalb bei einer Radiojodbehandlung nicht zerstört. Die Halbwertszeit von I-131 beträgt 8,02 Tage. Vor einer Radiojodtherapie sollte eine Medikation mit Thyreostatika mindestens 5 Tage vorher abgesetzt werden. Dies gewährleistet eine maximale Aufnahme von Jod in die Thyreozyten durch einen rebound effect (Nieckarz and Daniel 2001). Das radioaktive Jod kann oral, subkutan oder intravenös verabreicht werden (Mooney 1994; Théon et al. 1994). Nach oraler Applikation treten einer Untersuchung zufolge mehr Rezidive auf (Forrest et al. 1996). Die orale Anwendung ist außerdem mit erhöhten Kontaminationsrisiken behaftet, da die Katze erbrechen oder die orale Kapsel zerbeißen kann (Behrend 1999). Bei intravenöser Gabe sollte die Katze sediert/anästhesiert werden, um eine möglichst geringe Gefahr der Kontamination durch Abwehrbewegungen zu erreichen. Todesfälle während der intravenösen Applikation sind bekannt, assoziiert werden diese jedoch eher mit kardialen Vorerkrankungen und/oder Aufregung/Stress der Patienten (Craig et al. 1993).

Es existieren mehrere Möglichkeiten zur Ermittlung der zu applizierenden Dosis (van Hoek et al. 2007). Die tracer-Methode sollte die genaueste Berechnung der benötigten Dosis möglich machen. Hierbei wird eine tracer-Kinetik-Studie mit einer kleinen Menge I-131 durchgeführt, um die prozentuale Jodaufnahme und –clearance abzuschätzen. Daraus ergibt sich ein ungefähres Gewicht der betroffenen Schilddrüsenanteile (Peterson 2006). Da die Methode allerdings nur eine schlechte Korrelation mit der biologischen Halbwertszeit der therapeutischen Dosis ergibt (Broome et al. 1988) und mehrere Sedationen notwendig sind, wird sie selten angewandt. Einige Autoren verwenden feste Dosen, unabhängig vom Ausmaß der Erkrankung, zum Beispiel 4 mCi (148 MBq) (Meric and Rubin 1990; Chun et al. 2002). Ein aktueller Vergleich untersucht die Unterschiede der Effektivität der gängigen Dosis von 4 mCi (148 MBq) und einer niedrig dosierten Therapie von 2 mCi (74 MBq). Die meisten Katzen (125 von 131) können auch mit 2 mCi (74 MBq) effektiv behandelt werden. Außerdem scheint die Gefahr der Ausbildung einer klinischen Hypothyreose und die damit verbunden Risiken für die Nierenfunktion geringer, es werden allerdings nur mild bis mittelschwer erkrankte Tiere eingeschlossen (Lucy et al. 2015). Auch sehr niedrige Dosen (1-2 mCi / 37-74 MBq)

sind bei Katzen mit niedrigen T4-Werten und kleinem Volumen des adenomatösen Tumors ausreichend (Peterson and Broome 2015b). Sehr hohe fixe Dosen (10-30 mCi / 370-1110 MBq) sind beschrieben, eignen sich aber nicht gut für die routinemäßige Behandlung, da sie auch gesundes Gewebe zerstören und so die Gefahr einer Hypothyreose nach Therapie sehr hoch ist. Viel eher werden hohe fixe Dosen bei malignen Prozessen angeraten (van Hoek et al. 2007). Beschrieben ist die Anwendung von 30 mCi (1110 MBq) bei 8 Katzen mit Schilddrüsenkarzinom mit einer guten mittleren Überlebenszeit von 814 Tagen (Hibbert et al. 2009).

Die Anwendung von modifizierten festen Dosen nimmt Resultate der Szintigraphie zur Hilfe, um zwischen verschiedenen festen Dosen (von niedrig bis relativ hoch) auszuwählen. Dabei können die TS-ratio oder die TB-ratio berechnet und zur Auswahl der benötigten Dosis herangezogen werden.

Beim scoring system werden die klinische Symptomatik, die Größe der palpablen Schilddrüse und die T4-Konzentration (ggf. auch die Ergebnisse einer Szintigraphie) kombiniert, um eine Therapie mit niedriger, moderater oder hoher Dosis durchzuführen (Peterson and Becker 1995; Boag et al. 2007). Vorteilhaft ist hier, dass jede Katze eine individuelle Dosis erhält, ohne Szintigraphie benötigt sie zudem keine Sedation/Anästhesie.

Da das radioaktive Jod nicht nur der Halbwertszeit unterliegt, sondern auch über Kot, Urin und Speichel ausgeschieden wird, ist nach Durchführung der Radiojodtherapie ein stationärer Aufenthalt im Strahlenkontrollbereich der durchführenden Einrichtung notwendig; die Dauer ist in verschiedenen Ländern unterschiedlich geregelt. Bei 105 Katzen wird die von der deutschen Strahlenschutzverordnung geforderte Grenze noch emittierter Strahlung nach Radiojodtherapie im Durchschnitt nach 7 Tagen unterschritten (Puille et al. 2007).

Akute Nebenwirkungen werden bei der Therapie mit I-131 nur selten gesehen. Temporär können Durchfall und Erbrechen auftreten, auch Fieber ist beschrieben. Schluckprobleme und Dysphagie treten bei 1,5% der Katzen auf (Peterson and Becker 1995). In der Regel verschwinden die Symptome einige Tage nach Therapie. Wie bei allen Therapieformen der Hyperthyreose der Katze muss die renale Funktion nach Therapie streng überwacht werden, um die Demaskierung einer Nierenerkrankung nicht zu verpassen. Normale Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen vor Therapie schließen eine Nierenerkrankung nicht aus,

selbst das spezifische Gewicht ist kein eindeutiger Parameter. Die GFR hat sich als Unterscheidungskriterium zwischen nierengesunden und –kranken bewährt, ist aber aufwändig in der Messung (Adams et al. 1997b; van Hoek et al. 2009). Ein weiteres Risiko einer Radiojodbehandlung ist die Entwicklung einer persistierenden Hypothyreose. Temporär zeigen viele Katzen eine erniedrigte T4-Konzentration, solange die Katze keine klinische Symptomatik zeigt, muss diese nicht behandelt werden. Ca. 2% müssen aufgrund einer permanenten Hypothyreose und klinischen Symptomen lebenslang mit Schilddrüsenhormonen substituiert werden (Peterson and Becker 1995). Die Zahl hängt aber stark von der verwendeten Joddosis ab.

Die Erfolgsraten nach Radiojodbehandlung sind exzellent. So sind 85% der Katzen nach 2 Wochen mit gängigen Dosismethoden nicht mehr hyperthyreot, 95% nach 3 Monaten. Die verbleibenden 5% der Katzen können mit einer zweiten Radiojodbehandlung erfolgreich therapiert werden. Rezidive treten erst nach mehreren Jahren auf, in weniger als 3% der Fälle (Peterson and Becker 1995).

Mit der ultra-low dose Methode (1-2 mCi / 37-74 MBq) sind 95% nach 3 Monaten euthyreot, 3% können nicht ausreichend therapiert werden und 1,5% werden hypothyreot (Peterson and Broome 2015b).

Insgesamt sind 92% der Besitzer (n=175 Personen) mit der Radiojodtherapie ihrer Katze und deren Ergebnis zufrieden. Die Lebensqualität der Katze auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 10 (exzellent) beantworten Besitzer vor der Therapie im Mittel mit 4, nach der Behandlung mit 9. Besitzer, deren Katze nicht mit der ersten Radiojodtherapie geheilt werden kann oder deren Katze einen Rückfall erleidet, sind signifikant unzufriedener (Boland et al. 2014).

2.1.3.3 Thyreoidektomie

Die Thyreoidektomie kann uni- oder bilateral durchgeführt werden. Hierfür existieren verschiedene Operationstechniken. Bei der extrakapsulären Methode wird die gesamte Schilddrüse inklusive Kapsel entfernt. Eine Entfernung der Nebenschilddrüsen ist bei dieser Methode häufig, weshalb sich diese Technik nur für einseitig betroffene Katzen eignet (Flanders 1999). Bei der intrakapsulären Thyreoidektomie wird die Kapsel der Schilddrüse erhalten, um einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zu umgehen (Fossum 2007). Nachteil der Methode ist eine erhöhte Rezidivrate bei Verbleiben von adenomatös verändertem Gewebe

(Radlinsky 2007). Beim modifizierten extrakapsulären Zugang wird die gesamte Schilddrüse mit Kapsel entfernt, durch Schonung der Nebenschilddrüse und deren Blutversorgung verbleibt in diesem Bereich ein Teil der Schilddrüsenkapsel. Bei allen Operationstechniken kann die Parathyreoidea versehentlich exzidiert werden (Fossum 2007). Sollte dies der Fall sein, ist es möglich, die betroffene Nebenschilddrüse in angrenzendes Muskelgewebe einzusetzen, im besten Falle erfolgt eine Revaskularisation.

Problematisch bei der chirurgischen Therapie ist, dass die Katzen oft keine guten Kandidaten für eine längere Allgemeinanästhesie sind (kardiale Auswirkungen der Hyperthyreose, Kachexie, maskierte Nierenerkrankung). Vor einem Eingriff wird die Hyperthyreose idealerweise medikamentös behandelt, um die Nierenfunktion besser einschätzen zu können und die Katze zu stabilisieren (Radlinsky 2007). Um die Entscheidung treffen zu können, ob uni- oder bilateral zu operieren ist, sollte zuvor eine Szintigraphie erfolgen (Padgett 2002). Auch makroskopisch unverändert erscheinende Schilddrüsenareale können hyperaktiv sein. Mit der Szintigraphie kann auch ektopes, durch eine Operation nicht zu erreichendes Schilddrüsengewebe dargestellt werden. Eine bilaterale Thyreoidektomie birgt das Risiko einer lebenslangen Hypothyreose, welche mit Schilddrüsenhormonen substituiert werden muss. Werden die Nebenschilddrüsen versehentlich geschädigt, kann es zum Hypoparathyreoidismus mit Hypokalzämie kommen. Die Hypokalzämie tritt in den ersten 5 Tagen nach der Operation auf, beschrieben ist je nach Operationstechnik eine Inzidenz von 5 bis 83% (Radlinsky 2007). Gegebenenfalls muss eine dauerhafte Therapie mit Kalzium und/oder Vitamin D erfolgen. Andere postoperative Komplikationen bedingen sich aus den Strukturen im Operationsfeld: Larynxparalyse, Dysphonie, Horner-Syndrom.

Rezidivraten variieren je nach Operationstechnik und sind am niedrigsten bei der extrakapsulären Methode. Sie liegen zwischen 0 und 36% und können auch erst 2-3 Jahre nach der Operation auftreten (Naan et al. 2006; Radlinsky 2007).

2.1.3.4 Diätetische Therapie

Eine relative neue Behandlungsmethode stellt die ausschließliche Fütterung der hyperthyreoten Katzen mit einem jod-restriktiven Futtermittel dar. Die Schilddrüse ist bei Jodmangel nicht mehr in der Lage, exzessive Mengen an Schilddrüsenhormonen

zu bilden. Es ist derzeit ein einziges Futter mit diesen Vorgaben erhältlich (y/dTM der Firma Hill's®), als Nass- und als Trockenfutter. Zwei Kurzberichte postulierten die Effektivität einer Jod-restriktiven Diät als Therapie der feline Hyperthyreose und beschreiben die maximale Jodkonzentration, die zum Erreichen einer Euthyreose notwendig ist (0,39 ppm; (Melendez et al. 2011; Vaske et al. 2014)). Die Wirksamkeit eines Futters mit einem Jodgehalt von 0,32 ppm ist durch eine Behandlung von hyperthyreoten Katzen über 12 Wochen bestätigt (Wedekind et al. 2011). Weiterhin zeigt sich eine gute Verträglichkeit des Futters über 8 Wochen, keine erkennbaren unerwünschten Wirkungen und ein signifikanter Abfall der T4-Konzentration im Blut nach 4 und 8 Wochen mit Verbesserung der klinischen Symptomatik (van der Kooij et al. 2014). Hierbei werden 225 Katzen behandelt, sowohl mit Thyreostatika vorbehandelte, als auch unbehandelte Katzen. Allerdings können 25% der Katzen nicht in den euthyreoten Bereich überführt werden, wahrscheinlich aufgrund mangelnder compliance seitens Besitzer (keine ausschließliche Fütterung von y/dTM) oder Katzen (mangelnde Akzeptanz). Die diätetische Therapie erscheint somit als wertvolle Therapieoption, auch weil sie gut erhältlich, kostengünstig und einfach zu handhaben ist (van der Kooij et al. 2014). Langzeitstudien zur diätetischen Behandlung der Hyperthyreose fehlen noch. Neueste Daten bietet die Veröffentlichung einer y/dTM-Fütterung über 6 Monate, welche ein signifikantes Absinken der T4-Konzentration im Blut nach ausschließlicher Fütterung mit y/dTM zeigt, allerdings werden nicht alle Test-Katzen euthyreot oder bleiben es nicht durchgängig (Vaske et al. 2015).

2.1.3.5 Andere Methoden

Als weitere Methoden sind die Ethanolinjektion oder die Hitzeablation der veränderten Schilddrüsen beschrieben. Beide Methoden sind beim Mensch beschrieben (Bennedbaek et al. 1997; Jiao et al. 1999) und können beim Hund beim Adenom der Nebenschilddrüse angewandt werden (Long et al. 1999; Pollard et al. 2001).

Bei der Ethanolinjektion wird ultraschallgestützt 96%iges Ethanol perkutan in die veränderten Bereiche der Schilddrüse injiziert. Es kommt zur Nekrose des Gewebes und zur Thrombose der Gefäße im infiltrierten Bereich. Auch bei der Katze ist die Therapie kostengünstig und ohne längeren stationären Aufenthalt möglich, stellt

jedoch hohe Anforderungen an Gerätschaft und Können des durchführenden Ultraschallers. Die unilaterale Behandlung, bei der gute Ergebnisse möglich sind (Goldstein et al. 2001), ist beschrieben, aber auch eine zeitversetzte bilaterale Behandlung (Wells et al. 2001). Die Autoren letzterer Arbeit sehen die Ethanolablation aufgrund hoher Nebenwirkungsraten unterlegen im Vergleich mit medikamentöser, chirurgischer oder strahlenmedizinischer Therapie. Als Nebenwirkungen kommen vor allem Dysphonie, Horner-Syndrom und Larynxparalyse vor, wobei die Larynxparalyse lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Nebenwirkungen können transient sein, aber auch bestehen bleiben. Da Rezidive häufig auftreten, und die Ethanolinjektion dann mehrere Male wiederholt werden muss, wird die Behandlungsmethode nicht empfohlen (Wells et al. 2001).

Bei der Hitzeablation wird sonographisch gestützt ein Katheter im betroffenen Schilddrüsengewebe platziert und mit Radiofrequenzeinheiten von 10 W mehrere Male erhitzt. Die Anwendung bei Katzen zeigt jedoch nur eine transiente Euthyreose, zum Teil (4 von 14 Tieren) nur eine transiente Verbesserung der Symptome (Mallery et al. 2003). Die Nebenwirkungsraten sind geringer als bei der Ethanolablation, Horner-Syndrom und einseitige Larynxparalyse werden aber ebenso beobachtet.

Beide Verfahren eignen sich nur bedingt zur Therapie der Hyperthyreose der Katze, da sie oft nur transiente Erfolge liefern, mit vielen Nebenwirkungen behaftet sind, und nur wenige Studien (mit wenigen Katzen) existieren.

2.2 Blutgerinnung

Die Blutgerinnung (Hämostase) ist ein kompliziertes Zusammenspiel aus zellulären und pro-, antikoagulatorischen und fibrinolytischen plasmatischen Blutbestandteilen, sowie der Wand des verletzten Gefäßes. Ziel der Hämostase ist es, eine Schädigung der Integrität der Gefäßwand mit potentiell lebensbedrohlichem Blutverlust möglichst schnell zu verschließen. Dabei reagieren die beteiligten Komponenten in Nanosekundenschnelle, die einzelnen Reaktionen laufen dabei gleichzeitig ab. Um eine überschießende Gerinnungsaktivität zu verhindern und den normalen Blutfluss zu gewährleisten, besteht auch ohne Verletzung der Gefäßwand ein ständiges Fließgleichgewicht zwischen Thrombusbildung und antithrombotischen Wirkungen. Zum besseren Verständnis wurde ein Modell der Hämostase entwickelt, welches den Vorgang in eine primäre (zelluläre) und sekundäre (plasmatische) Gerinnung

unterteilt, gefolgt von der Fibrinolyse (Stockham and Scott 2008; Brooks and Catalfamo 2009; 2013; Kraft and Dürr 2014).

2.2.1 Gefäßwand

Unverletzt verhindert die Gefäßwand eine Anlagerung der Thrombozyten durch ihre thrombophoben Eigenschaften. Diese bestehen in einer fehlenden Benetzbarkeit des Endothels sowie in der Bildung mehrerer die Gerinnung hemmender Stoffe. Die Endothelzellen produzieren Prostazyklin, welches die Aggregation der Thrombozyten hemmt und es werden Inhibitoren der Gerinnungskaskade freigesetzt (Heparane, Thrombomodulin) sowie Aktivatoren der Fibrinolyse (Gewebs-Plasminogen-Aktivator tPA).

Die Gefäßwand besitzt darüber hinaus vielfältige Aufgaben, sobald die Integrität der Gefäßwand verloren gegangen ist. Durch die Kontraktion der Gefäßwand wird der Blutverlust physikalisch minimiert. Große Bedeutung hat der Von-Willebrand-Faktor (vWF), den die Endothelzellen produzieren und freisetzen, und der essentiell zur Anlagerung von Thrombozyten ist. Ein Mangel an vWF führt deshalb bei Mensch und Hund zur Von-Willebrand-Erkrankung, welche bei Katzen selten ist. Dabei ist für das Ausmaß der Blutungsneigung der Grad des Mangels verantwortlich. Ebenfalls ein von der Gefäßwand produzierter wichtiger Faktor in der Gerinnungskaskade stellt Gewebethromboplastin (Gewebefaktor, tissue factor - TF) dar, der den extrinsischen Teil der sekundären Hämostase initiiert (siehe 2.2.3.). Bei einer Verletzung des Endothels wird daruntergelegenes Kollagen freigelegt und initiiert somit die ersten Reaktionen (Stockham and Scott 2008; Brooks and Catalfamo 2009; 2013; Kraft and Dürr 2014).

2.2.2 Primäre Hämostase

Bei einer Schädigung der Gefäßwand wird das subendotheliale Kollagen freigelegt. Ein Kontakt dieses Kollagens mit den Thrombozyten wird über den vWF vermittelt, die Thrombozyten rollen langsam an der Gefäßwand entlang bis sie vollständig am Ort des Geschehens gebunden werden. Der vWF bindet dabei an den GPIb/V/IX-Komplex, ein aus mehreren Glykoproteinen bestehender Rezeptorkomplex. Dieser Prozess wird **Adhäsion** genannt. Auch untereinander entstehen Verbindungen

zwischen den Thrombozyten durch Vernetzung des GPIIb/IIIa-Rezeptors mit Fibrinogen, vWF und anderen Thrombozyten in Anwesenheit von Kalzium (**Aggregation**). Die Bindung der Thrombozyten an das verletzte Endothel bewirkt auch eine **Aktivierung** im Inneren. Zahlreiche Substanzen aus intrathrombozytären Granula werden ausgeschieden, Rezeptoren exprimiert und Pseudopodien ausgebildet (**shape change**). Ziel dieser Reaktionen ist es, möglichst viele weitere Thrombozyten zu rekrutieren, sodass es zu einem raschen, zunächst labilen Verschluss der Läsion kommt (primärer, weißer Thrombus). Zu den sekretierten Stoffen gehören Plättchenagonisten wie Thromboxan A₂, Adenosindiphosphat, der plättchenaktivierende Faktor (PAF) sowie Thrombin. Serotonin führt zusammen mit Thromboxan A₂ zur Kontraktion des Gefäßes. Die Granula enthalten auch Aktivatoren und Faktoren der sekundären Hämostase (Fibrinogen, Faktor V, Plasminogen, Phospholipide). Zum Schluss erfährt das weiße Thrombozytengerinnsel, initiiert durch Actin und Myosin im Plättchen, eine **Retraktion**, mit dem Ziel, den Defekt im Endothel möglichst zu verkleinern (Stockham and Scott 2008; Brooks and Catalfamo 2009; 2013; Kraft and Dürr 2014).

2.2.3 Sekundäre Hämostase

Es werden zwei Aktivierungswege der sekundären Hämostase unterschieden, der extrinsische und intrinsische Weg, welche beide untereinander kommunizieren, und in einer gemeinsamen Endstrecke gipfeln. Abbildung 1 zeigt schematisch den Ablauf. Der extrinsische Weg startet mit dem vom Gefäßendothel produzierten TF, auch Gewebsthromboplastin genannt. Auch Makrophagen und Monozyten sind in der Lage, TF bei einem Entzündungsgeschehen freizusetzen. TF bildet mit Faktor VII unter Anwesenheit von Kalzium einen Komplex (TF-VIIa), welcher wiederum Faktor X der gemeinsamen Endstrecke aktiviert. Es besteht eine Verbindung zum intrinsischen Weg, da TF-VIIa auch Faktor IX in Anwesenheit von Kalzium und Phospholipiden aktiviert (Josso-Schleife). Der extrinsische Weg wird durch tissue factor pathway inhibitor (TFPI) inaktiviert.

Der intrinsische Aktivierungsweg wird durch Kontaktaktivierung gestartet. Als Kontakt dienen negative Oberflächen (zum Beispiel Kollagene), die Faktor XII zu XIIa aktivieren. Andere, auch eine Rolle bei der Aktivierung spielende Stoffe sind HMWK (hochmolekulares Kininogen) und Kallikrein. Die Beziehung zwischen Faktor XIIa

und Kallikrein ist eine amplifizierende, das heißt, XIIa macht aus Prokallikrein Kallikrein, und dieses wiederum führt zu einer Vermehrung von Faktor XII. Faktor XII aktiviert Faktor XI zu XIa, und dieser IX zu IXa in Anwesenheit von Kalzium. Faktor IXa, Kalzium und Phospholipide (PL) bilden zusammen mit dem Co-Faktor VIII den Xase-Komplex (Tenase), der Faktor X aktiviert. Thrombin hat auf diesen Xase-Komplex eine verstärkende Wirkung. In vivo wird die Aktivierung des intrinsischen Weges durch Oberflächen als untergeordnet betrachtet, da Menschen mit Mangel an XII, HMWK oder Kallikrein keine schwerwiegenden Blutungen aufweisen. Der Sinn des intrinsischen Weges besteht vielmehr darin, eine Amplifikation durch die positive Rückkopplung von Thrombin auf den Xase-Komplex zu erreichen.

Die gemeinsame Endstrecke gipfelt in der Ausbildung von Fibrin-Polymeren, die den ersten, labilen weißen Thrombozyten-Aggregaten Stärke verleihen. Der aktivierte Faktor Xa bildet zusammen mit Va, Kalzium und Phospholipiden einen Prothrombinase-Komplex, welcher in der Lage ist, Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin umzuwandeln. Neben der Aktivierung von Thrombozyten (siehe 2.2.2) besteht die Hauptfunktion von Thrombin in der Katalysation der Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Thrombin aktiviert zudem Faktor XIII, der die Fibrinmoleküle zu quervernetzten Fibrinfibrillen umwandelt, es entsteht ein sekundärer hämostatischer Thrombus. Da sich Erythrozyten in dem Geflecht fangen, spricht man auch vom roten Thrombus. Thrombin aktiviert zudem die Co-Faktoren V und VIII und den Faktor IX (Stockham and Scott 2008; Brooks and Catalfamo 2013; Kraft and Dürr 2014).

2.2.4 Inhibitoren der Gerinnung

Im Plasma zirkulieren auch eine Reihe von anti-thrombotischen Regulatoren der Gerinnung (Griffin 2001). Antithrombin III (AT III) neutralisiert zirkulierende aktive Gerinnungsfaktoren, vorwiegend Faktor IXa, Xa und Thrombin. Es wird von der Leber gebildet, die AT III-Gerinnungsfaktor-Komplexe werden in der Leber gespalten und AT III über die Niere ausgeschieden. Bei einer Proteinverlustnephropathie mit AT III-Verlust kann so auch der prokoagulatorische Zustand erklärt werden (Good and Manning 2003). Die AT III-Aktivität wird stark vervielfacht in Anwesenheit von Heparin oder körpereigenem Heparansulfat.

Auch der tissue factor pathway inhibitor (TFPI) wirkt antithrombotisch, indem er mit Gewebefaktor, Faktor VII, Kalzium und Xa einen Komplex bildet und somit den extrinsischen Weg hemmt (McVey 1999). Protein C (aus Hepatozyten, Vitamin-K-abhängig) bindet zusammen mit seinem Cofaktor Protein S und Thrombin an Thrombomodulin auf Endothelzellen und inaktiviert die Faktoren Va und VIIIa, wenn Faktor V anwesend ist (Shen et al. 1997). Thrombin kann an Thrombomodulin auf Endothelzellen binden, womit Thrombin nicht mehr in der Lage ist Fibrinogen zu Fibrin zu aktivieren.

Selbst bei unverletztem Gefäßkreislauf befinden sich thrombotische und antithrombotische Faktoren in einem Fließgleichgewicht, mit einer leichten Tendenz zur antithrombotischen Seite, um die Blutflüsseigenschaften zu erhalten.

2.2.5 Fibrinolyse und Fibrinolyseinhibitoren

Fibrinolyse bezeichnet die enzymatische Spaltung des Fibringerüsts und findet somit örtlich am gebildeten Thrombus statt. Sie ist ein wichtiger Bestandteil der Gefäßheilung. Der Hauptinitiator der Fibrinolyse ist Plasmin, welches Fibrinogen und Fibrin-Monomere inaktiviert, und Fibrinpolymere spaltet. Es entstehen D-Dimere, ein Spaltprodukt von quervernetztem Fibrin und andere Fibrinolyseprodukte. Plasmin wird aus seiner Vorstufe Plasminogen durch Gewebs-Plasminogen-Aktivator (tPA) und Urokinase-Plasminogen-Aktivator (uPA) aktiviert. Beide werden vom Gefäßendothel synthetisiert und in der Leber abgebaut. Sie werden vom Gegenspieler Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) reguliert, frei zirkulierendes Plasmin wird durch Anti-Plasmin (α 2-Makroglobulin, α 2-Antiplasmin) gebunden und damit inaktiviert. Thrombin-aktivierter Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI), bestehend aus Thrombin und Thrombomodulin, löst die Bindung von Plasmin an Fibrin und stört so die Fibrinolyse (Stockham and Scott 2008; Brooks and Catalano 2013; Kraft and Dürr 2014).

auch der in dieser Dissertation verwendete ADVIA 2120¹ (Moritz 2001). Problematisch scheint die bei Katzen physiologisch vorkommende Anzahl an Plättchenaggregaten, die eine Thrombozytopenie vortäuschen können (Norman et al. 2001).

Die Funktion der Thrombozyten kann in vivo anhand der Maul-Schleimhaut-Blutungszeit evaluiert werden. Hierbei wird eine standardisierte Inzision in der Maulschleimhaut durchgeführt und die Zeit bis zum Blutungsstopp ausgewertet. Verlängerungen weisen auf einen Defekt in der Plättchenaggregation oder eine Störung des bzw. Mangel an vWF hin. Der Test ist anfällig bei Patienten mit Anämie, Thrombopenie und Hyperproteinämie (Brooks and Catalfamo 2013). Referenzwerte bei gesunden Katzen betragen 34 – 105 sec (Alatzas et al. 2014). Darüber hinaus existiert die Aggregometrie zur in vitro-Analyse der Plättchenfunktion. Sie spielt bei der Katze noch eine untergeordnete Rolle. Referenzwerte für einen einzelnen Parameter an einem bestimmten Gerät sind bei der Katze beschrieben (Jandrey et al. 2008). Da für den vWF-Mangel bei Katzen nur Einzelfälle bekannt sind, ist die Messung des an Antigen gebundenen Faktors von untergeordneter Rolle (French et al. 1987).

Die sekundäre (plasmatische) Gerinnung wird routinemäßig mit der Prothrombinzeit (PT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) untersucht, wobei die PT einen Defekt oder Mangel an allen Faktoren des extrinsischen Weges oder der gemeinsamen Endstrecke, die aPTT den intrinsischen Weg und die gemeinsame Endstrecke evaluiert. Prinzip der Messung ist es, zu Zitratplasma Kalzium und entweder Gewebethromboplastin (PT) als Initiator des extrinsischen Weges oder Phospholipide/negativ geladenen Oberflächen (aPTT) als Aktivator des intrinsischen Weges zuzugeben und die Zeit bis zur Formierung eines Fibrinkoagels zu messen (clotting test). Diese Tests werden bei der Katze routinemäßig angewandt (Randolph et al. 2000; Bédard et al. 2007; See et al. 2009), die Referenzwerte sind allerdings abhängig von der verwendeten Methode und den Reagenzien. Ein laborinterner Referenzbereich ist essentiell (Kraft and Dürr 2014).

Die ACT (activated clotting time; aktivierte Gerinnungszeit) ist ein einfaches bed-side Verfahren und testet den intrinsischen und gemeinsamen Weg. Da sie allerdings sehr anfällig für Veränderungen der primären Gerinnung und des Hämatokrits ist

¹ ADVIA 2120 Hämatologie System von Siemens Healthcare GmbH, Erlangen

(Brooks and Catalfamo 2013) und aus nicht antikoaguliertem Vollblut gemessen wird, stellt sie für die Routinediagnostik keinen Vorteil dar. Es existieren Referenzwerte für die Katze (Bay et al. 2000; See et al. 2009).

Die Fibrinogenmessung stützt sich auf die Zeit bis zur Bildung eines Gerinnsels bei einem zugegebenen Überschuss an Thrombin. Somit ist die gemessene Zeit nur von der Menge an vorhandenem Fibrinogen abhängig. Die Zeit wird mit einer vorgegebenen Sollkurve verglichen und so auf die Fibrinogenkonzentration geschlossen. Nach demselben Prinzip funktioniert auch die Thrombinzeit (TT). Der Test beurteilt Mangel, Dysfunktion oder Hemmung von Fibrinogen. Bedeutung hat Fibrinogen zudem als akute-Phase-Protein. Die vom Hersteller meist mitgelieferten humanmedizinischen Sollkurven liefern auch für Katzen annähernd richtige Werte (Kraft and Dürr 2014).

PT, aPTT und TT lassen kombiniert Rückschlüsse über einen möglichen Mangel an einzelnen Faktoren zu. Häufig kommt bei der Katze ein angeborener Faktor XII-Mangel vor, der jedoch isoliert keine klinische Relevanz hat. Auch Hämophilie A (VIII-Mangel) und B (IX-Mangel) sind beschrieben (Brooks and DeWilde 2006). Um einzelne Faktoren der Gerinnungskaskade weiter zu klassifizieren, können die jeweiligen Faktorenaktivitäten gemessen werden; der Vergleich mit der Faktorenaktivität gesunder Tiere ergibt eine prozentuale Faktoraktivität. Die Messung erfolgt als koagulometrische Aktivitätsmessung bei der das zu überprüfende Plasma mit humanen Standardplasmaproben, denen der zu messende Gerinnungsfaktor fehlt, vermischt wird. Die so gemessenen Gerinnungszeiten hängen dann lediglich von der Aktivität des zu untersuchenden Faktors im Patientenplasma ab. Durch Vergleich des Resultats mit einer Standardkurve wird die prozentuale Aktivität des zu messenden Gerinnungsfaktors angegeben. Die Faktoraktivitäten können auch mit chromogenen Substraten oder als Konzentrationsmessung mit ELISA gemessen werden (Lutze et al. 2007).

D-Dimere als Spaltprodukte des quervernetzten Fibrins zeigen einen vermehrten Fibrin-turn-over an, der bei einer Aktivierung des Hämostasesystems auftritt. Dies tritt zum Beispiel bei der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) oder bei Thrombosen auf. Auch wenn für die Katze keine Referenzwerte/-methode evaluiert wurden, sind latex-turbidometrische Messungen beschrieben (Bédard et al. 2007; Brazzell and Borjesson 2007; Dircks et al. 2012), allerdings zeigen Katzen ein

inkonsistentes Verhalten bezüglich D-Dimer-Konzentrationen, was diagnostisch problematisch ist. Antithrombinmangel tritt vor allem erworben auf, bei Verlust an Proteinen über Niere oder Darm, oder bei starkem Verbrauch (v.a. DIG). Die Antithrombinaktivität kann mit chromogenen Substraten oder koagulometrisch bestimmt werden. Zur Blutprobe wird ein Überschuss an Thrombin gegeben, welches einen Komplex mit dem vorhandenen Antithrombin bildet. Das überschüssige, nicht gebundene Thrombin kann durch Reaktion mit den chromogenen Substanzen photometrisch gemessen werden und ist umgekehrt proportional zum Antithrombingehalt. Auch für die Katze kann der Test verwendet werden (Kraft and Dürr 2014).

Insgesamt muss gesagt werden, dass wenige Referenzwerte und – methoden speziell für die Katze evaluiert wurden. Wichtig ist es deshalb, für jedes Labor gerätespezifische eigene Referenzwerte zu ermitteln.

2.2.7 Die Thrombelastographie als Globaltest der Gerinnung

Die Thrombelastographie als Gerinnungstest ist seit fast 70 Jahren in der Humanmedizin bekannt (Hartert 1948). Sie wird vor allem bei Traumapatienten sowie Patienten in der Herzchirurgie und Lebertransplantationen eingesetzt (Johansson and Stensballe 2009; Schöchl et al. 2010; Afshari et al. 2011). Auch in der Transfusions- und der Intensivmedizin hat sie Wichtigkeit erlangt, auch als bed-side-Testverfahren (Ganter and Hofer 2008; Perry et al. 2010). Im Gegensatz zu vielen anderen Gerinnungstests, deren Messung mit der ersten Bildung eines Fibrinkoagels endet, ist die Thrombelastographie als viskoelastisches Messverfahren in der Lage, die gesamte Gerinnungskaskade, inklusive Koagelbildung, Verfestigung und Retraktion des Thrombus sowie die Fibrinolyse darzustellen. Außerdem wird in der Thrombelastographie häufig Vollblut verwendet, womit auch die zellulären Anteile an der Gerinnung evaluiert werden können. Ein großer Vorteil ist die Darstellung nicht nur von hypokoagulablen Zuständen, sondern auch die Evaluation von Hyperkoagulopathien.

Das Prinzip beruht auf der Bildung von Fibrinfäden, welche einen Widerstand für die Bewegung der Messapparatur bilden, der dann aufgezeichnet werden kann.

Aktuell sind zwei Geräte auf dem Markt, deren Messmethode sich gleicht. Beim ROTEM® (rotational thrombelastometry® der Firma ROTEM) rotiert ein Pin in einem

stationären Probengefäß und zeichnet den durch die Fibrinvernetzung entstehenden Widerstand mit einem optischen Detektor auf.

Abbildung 2 zeigt ein Foto (a) und den schematischen Aufbau (b) eines TEG® (Thrombelastograph® der Firma Haemonetics), so wie er in der vorliegenden Studie verwendet wird. In das durch das Heizelement auf 37°C vorgewärmte Probengefäß (cup) wird 360 µl rekalkifiziertes Vollblut eingefüllt und der am torsion wire (Torsionsdraht) befestigte Pin in das Blut eingetaucht. Das Probengefäß wird auf dem Probentisch alle 10 sec in einem Winkel von 4°45' rotiert. Die sich vernetzenden Fibrinfäden des koagulierenden Blutes verlinken das Gefäß mit dem Pin, die Rotation des Gefäßes wird damit auf den Pin übertragen. Der Torsionsdraht überträgt diese Rotation auf den Detektor.

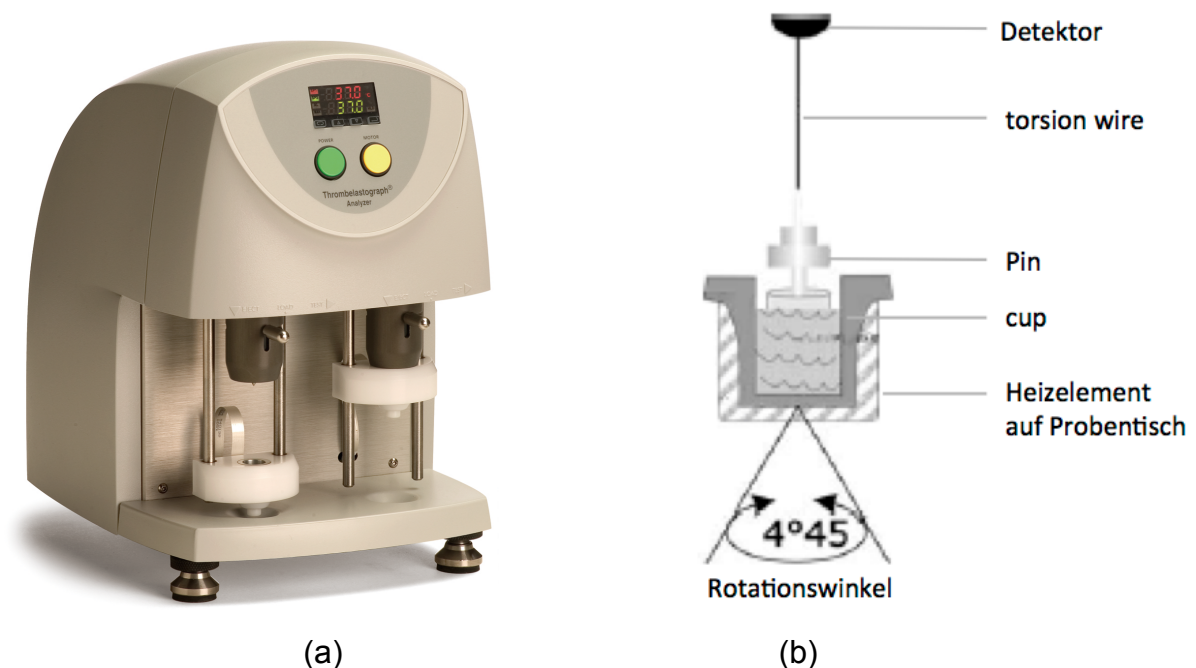


Abbildung 2: Thrombelastograph® der Firma Haemonetics, schematischer Aufbau (mit Genehmigung von Haemonetics Deutschland)

Durch einen Computer wird die Amplitude der Pinrotation graphisch in einer stimmgabelähnlichen Abbildung dargestellt (Abbildung 3). Hierbei zeigt die x-Achse die Zeit in Minuten (min), die y-Achse die Amplitude der Pinrotation in Millimeter (mm). Neben dieser graphischen Darstellung kann die Untersuchungssoftware außerdem einige definierte Messparameter des Thrombelastogramms (TEG) ausrechnen und anzeigen. Es sind folgende Parameter definiert (Wiinberg et al. 2005):

R (in min) – ist die **R**eaktionszeit vom Start der Messung bis zur ersten Bildung von Fibrinfäden. Diese Zeit korreliert im Wesentlichen mit den löslichen Gerinnungsfaktoraktivitäten, ist aber nicht immer mit PT und aPTT gleich zu setzen (Zuckerman et al. 1981).

K (in min) – ist die Zeit, bis das Koagel eine vordefinierte Festigkeit erreicht hat, im Graphen bei 20 mm auf der y-Achse. Sie ist ein Maß für die **K**inetik des Koagels.

Winkel α (in Grad) – ist eine Messung der Geschwindigkeit der Koagelbildung und -verlinkung und somit ein Maß für die Schnelle mit der ein Koagel entsteht und verfestigt wird (ebenfalls Clot-Kinetik). Der Winkel wird zwischen der x-Achse und dem Graphen als Steigung gemessen.

K und α geben ähnliche Informationen an, da sie beide unspezifisch durch Fibrin selbst, Faktor XIII und zu einem geringen Anteil durch Thrombozyten beeinflusst sind.

MA (in mm) – ist die **M**aximalamplitude und spiegelt die endgültige Stärke des Koagels wider. Sie wird am höchsten Punkt der Kurve gemessen und wird durch die Verbindung von Thrombozyten und Fibrin durch GP IIb/IIIa beeinflusst. Sie gibt damit eine Aussage über die Thrombozytenanzahl und -menge sowie zu geringerem Maße über die Fibrinkonzentration und -aktivität (Zuckerman et al. 1981).

G (in d/sec) – wird aus MA berechnet: $G = 5000 \times MA / (100 - MA)$ und ist eine exponentielle Reflexion von MA; sie kann auch in Kilodynes (kd) pro Sekunde ausgedrückt werden

LY30/60 (in %) – zeigt die Auflösung des Koagels (**L**yse) nach 30 bzw. 60 min in % der MA an.

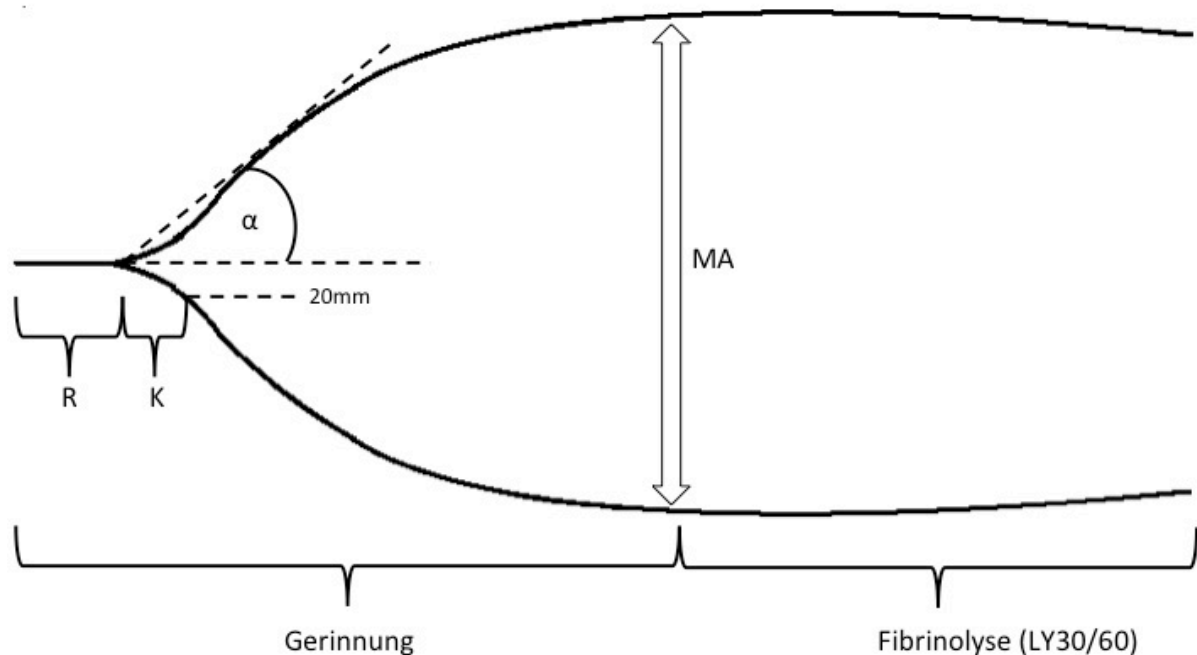


Abbildung 3: graphische Darstellung einer TEG®-Messung

R: Reaktionszeit
K: K-Zeit
 α : Winkel α

MA: Maximalamplitude
LY30/60: Fibrinolyseparameter

Die Thrombelastographie wurde initial nur bei nicht antikoaguliertem Vollblut verwendet, wobei die Messung sofort eingeleitet werden musste. Die Methode erwies sich als nicht praktikabel. Möglich ist die Messung von mit Zitrat antikoaguliertem Vollblut oder Plasma, wobei bei letzterem der zelluläre Anteil an der Gerinnung nicht evaluiert werden kann. Zur Vereinheitlichung der Messungen und zum schnelleren Erhalt eines Ergebnisses werden auch Aktivatoren (Kaolin, Celite, TF, Thrombin, DAPTTIN®) hinzugegeben. Probengefäße mit Heparinasebeschichtung ermöglichen eine Messung bei Patienten unter antikoagulatorischer Therapie. Auch Thrombozytenblocker oder antifibrinolytische Medikamente können der Thrombelastographie zugesetzt werden, je nach Fragestellung der Untersuchung (Haemonetics).

In der Veterinärmedizin wird die Thrombelastographie seit 50 Jahren eingesetzt (Keck and Sternlicht 1966). Referenzwerte wurden jedoch erst kürzlich für Hund (Wiinberg et al. 2005; Bauer et al. 2009) und Pferd erstellt (Paltrinieri et al. 2008; Epstein et al. 2009; Leclere et al. 2009). Beim Hund sind neben präanalytischen Faktoren (Flint et al. 2012; Garcia-Pereira et al. 2012; Koenigshof and Scott 2012; Ralph et al. 2012; Smith et al. 2012; Walker et al. 2012) auch unterschiedliche

Erkrankungen mittels TEG untersucht, vor allem solche, bei denen eine Hyperkoagulabilität eine Rolle spielt. Es existieren Studien zur Thrombelastographie in Zusammenhang mit Hyperadrenokortizismus (Kol et al. 2013), Proteinverlustnephropathie (Goodwin et al. 2011; Lennon et al. 2013), Parvovirose (Otto et al. 2000), biliären Obstruktionen (Mayhew et al. 2013), immunvermittelter hämolytischer Anämie (Sinnott and Otto 2009; Fenty et al. 2011) und Karzinomen (Vilar-Saavedra et al. 2011). Auch bestimmte Hunderassen wurden untersucht (Vilar et al. 2008; Nikolic Nielsen et al. 2011).

TEG-Studien sind bei gesunden (Paltrinieri et al. 2008; Epstein et al. 2009; Leclere et al. 2009; Olver and Nielsen 2013) und kranken Pferden veröffentlicht, hauptsächlich über gastrointestinale Erkrankungen (Mendez-Angulo et al. 2010; Epstein et al. 2011; Mendez-Angulo et al. 2011; McGovern et al. 2012). Selten sind TEG-Untersuchungen auch bei andere Tierarten wie Rind (Falco et al. 2012; Sommerey et al. 2014), Schwein (Sondeen et al. 2013), Schaf (Moalic et al. 1989), Ratte (Roşca et al. 2013) und einer Affenart beschrieben (Fong et al. 2012). Hinzu kommen Untersuchungen zu humanmedizinischen Zwecken, welche die Thrombelastographie an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, oder Fischen testete (Donahue and Otto 2005).

Erste Untersuchungen zur Thrombelastographie bei der Katze stammen aus dem Jahr 1973 (Kraft 1973). Erst ab 2004 existieren erneut Studien zur Verwendung bei der Katze. Gemeinsam ist allen Studien die Entnahme des Blutes venös mit einer 21G oder 22G Kanüle, die Messung aus mit Zitrat antikoaguliertem Vollblut (3,2% oder 3,8% Natriumzitrat, Verhältnis Blut zu Zitrat 9:1), sowie die Vorinkubation bei Raumtemperatur für 30 min (bzw. 40 min; (Montgomery et al. 2008) und 60 min (Engelen 2016)). Als Gerät wird jeweils ein TEG® 5000 der Firma Haemonetics benutzt. Die zur Erstellung von Referenzwerten geforderte Zahl an 40 Messwerten (Solberg 1987) wird in keiner der Arbeiten erreicht. Tabelle 1 stellt alle publizierten Werte von gesunden Katzen gegenüber.

Die Thrombelastographie ist sowohl nativ, d.h. ohne Aktivatoren aus Zitratplasma, als auch mit Kaolin oder TF untersucht. Dabei zeigen sich reproduzierbare Ergebnisse der einzelnen Methoden, ein Vergleich von nativ/Kaolin/TF untereinander ist aufgrund signifikanter Unterschiede zwischen den Messmethoden jedoch nicht möglich (Marschner et al. 2010; Banerjee et al. 2011). Die native Messung ergibt den

höchsten Variationskoeffizienten (CV), Kaolin verhält sich als stärkster Aktivator der Gerinnung mit signifikant kürzerer R- und K-Zeit und größerer MA (Bjørnvad et al. 2008; Marschner et al. 2010). Der Vergleich zwischen beiden Aktivatoren weist eine vergleichbare R-Zeit für Kaolin und TF auf, alle anderen Messwerte sind mit Kaolin signifikant größer (Bjørnvad et al. 2008). TF- oder Kaolin-aktivierte Thrombelastographie bei der Katze ist verglichen mit dem Hund aber eher hypokoagulabel mit einer später einsetzenden und langsameren Gerinnung.

Nativ ergeben sich reproduzierbare Ergebnisse, im Vergleich mit dem Hund scheint die Katze einen Hang zur Hyperkoagulabilität zu haben mit durchschnittlich kleinerer R- und K-Zeit und durchschnittlich größerem Winkel α , MA und CL (Alwood et al. 2004). Die native Thrombelastographie zeigt außerdem zwei Muster der Fibrinolyse, nämlich eine mit Hunden und Pferden vergleichbare Fibrinolyse (bis 3%; „normal“) und ein Muster mit starker Fibrinolyse (>7%; „high lysis“) (Montgomery et al. 2008; Çöl et al. 2013). Erklärungsmöglichkeiten sind ein individuell unterschiedlicher Mechanismus der Plättchenretraktion bei der Katze oder die Hyperaktivität der Katzenthrombozyten (Jandrey et al. 2008).

Sedation der Katzen kann einen Einfluss auf das TEG haben. Dies zeigt sich mit einer signifikant kleineren K-Zeit und einem größeren Winkel α nach Injektion von Butorphanol und Medetomidin (Hall et al. 2012).

Platelet mapping bei der Katze mittels TEG ist möglich, hierbei wird aus Heparinblut und den Agonisten Adenosindiphosphat (ADP) und Arachidonsäure (AA) eine nur noch von der Thrombozytenfunktion abhängige MA ermittelt. Obwohl die zur Kontrolle angefertigte Kaolin-aktivierte MA aus Zitratblut mit dem Menschen vergleichbare Werte ergibt, zeigt sich eine geringere Thrombozytenfunktion bei der Katze verglichen mit dem Mensch. Allerdings ist die Methode nur wenig untersucht, hat eine große intra-assay Variabilität und große Referenzbereiche, sodass sie bei der Katze nur bedingt geeignet erscheint (Blois et al. 2012).

Der klinische Einsatz der Thrombelastographie ist nur wenig in der Literatur beschrieben. Eine Überwachung der Therapie mit Heparin ist möglich, und der Einsatz von unfraktioniertem Heparin ergibt bei allen Katzen ein hypokoagulables TEG. Niedermolekulares Heparin scheint jedoch wenig bis keinen Einfluss auf das TEG zu haben (Alwood et al. 2007). Zur Bestätigung einer „echten“ Thrombopenie bei der Katze im Gegensatz zur Pseudothrombopenie bei Thrombozytenaggregaten

eignet sich die Thrombelastographie. Auch die Therapiekontrolle einer immunmedierten Thrombopenie unter Therapie mit Steroiden ist beschrieben (Öberg and Tvedten 2010). Cholestatische Katzen können je nach Genese der Cholestase als hyper- oder hypokoabel mit der Thrombelastographie definiert werden, obwohl gängige Gerinnungstests (Thrombozytenzahl, PT, aPTT) Werte im Referenzbereich anzeigen. Katzen mit inflammatorischen/infektösen Lebererkrankungen scheinen dabei eher hyperkoagulatorisch zu sein (7 von 10 Katzen), Katzen mit hepatischer Lipidose dagegen eher hypokoagulabel (2/3). Insgesamt zeigen sich R- und G-Wert signifikant erhöht in cholestatischen Katzen (Daniel et al. 2015). Bei Katzen nach stumpfen Traumata korreliert das TEG nicht mit der Schwere der Verletzungen (definiert anhand eines Trauma-Scores). Auch zur Diagnose einer akuten traumatischen Koagulopathie eignet sich die Thrombelastographie nur bedingt. Bei einer Katze (von 19) konnte anhand von verlängerten plasmatischen Gerinnungstests und einer verminderten MA und G eine akute traumatische Koagulopathie diagnostiziert werden. Laktat und Glukose als Anzeichen einer verminderten Perfusion korrelieren dagegen mit MA und G (Gottlieb et al. 2016). Diese Arbeit erstellt anhand von 17 Katzen Referenzwerte für eine TF-aktivierte Thrombelastographie aus Zitratblut (30 min Ruhezeit) nach anerkannten Richtlinien für Referenzintervalle (Friedrichs et al. 2012). Ebenfalls Referenzwerte für native Thrombelastographie aus Zitratblut (60 min Ruhezeit) werden anhand von 21 klinisch gesunden, kastrierten EKH-Katzen erstellt (Engelen 2016).

Andere validierte Referenzmethoden und –werte für die TEG® Thrombelastographie fehlen in der Literatur bisher, die veröffentlichten Daten sind aufgrund unterschiedlicher Messarten nur bedingt miteinander vergleichbar.

Für die ROTEM® Thrombelastographie sind seit Neuestem Referenzwerte für die Katze beschrieben (Marly-Voquer et al. 2017).

Tabelle 1: publizierte Werte von TEG®-Variablen bei gesunden Katzen; Messung aus Zitratvollblut, Vorinkubation 30 - 60 min

TF: tissue factor
MW: Mittelwert
SD: Standardabweichung
Ref.-intervall: Referenzintervall
R: Reaktionszeit

K: K-Zeit
 α : Winkel α
MA: Maximalamplitude
G: exponentielle Reflexion von MA
LY30: Wert der Fibrinolyse nach 30min

	Zahl Katz- en	Akti- vator	Art d. Angabe	R in min	K in min	α in °	MA in mm	G in d/sec	LY30 in %
Alwood 2004	25	nativ	MW \pm 2 SD	2,97 (1,23-4,7)	1,54 (0,38-2,71)	70,7 (57,76-83,65)	58,5 (45,26-71,74)		
Bjornvad 2008	17	Kaolin	Median + range	9,0 (3,8-14,8)	4,85 (1,85-7,65)	38,5 (26,8-62,1)	47,1 (34,9-57,7)		
		TF		8,95 (5,0- 14,35)	5,85 (3,33-15,05)	29,9 (18,3-50,7)	39,9 (24,6-54,1)		
Montgomery 2008	28	nativ	MW \pm SD	6,1 (\pm 3,65)	4,21 (\pm 3,21)	47,92 (\pm 14,5)	48,06 (\pm 10,0)	4974 (\pm 1919)	
Marschner 2010	15	nativ	MW + range	10,6 (3,3-19,8)	3,55 (1,9-6,6)	49,23 (32,5-64,6)	50,83 (38,3-60,7)		0,18 (0,0-4,0)
		Kaolin		5,57 (2,4-9,5)	2,0 (1,2-3,9)	61,83 (45,5-73,5)	56,61 (46,8-66,1)		1,05 (0,0-9,0)
		TF		7,46 (3,2-12,5)	2,85 (1,9-5,8)	53,2 (34,1-64,3)	52,41 (40,3-62,8)		0,3 (0,0-5,6)
Banerjee 2011	20	nativ	MW + range	4,1 (2,4-5,6)	2,5 (0,8-3,5)	59,9 (47,8-75,8)	47,4 (36,0-68,2)		
		Kaolin		3,7 (0,5-7,8)	1,8 (1,1-5,8)	65,1 (43,8-71,4)	49,9 (34,8-63,9)		
		TF		0,6 (0,4-1,1)	2,2 (0,8-4,6)	70,4 (43,4-76,8)	44,7 (25,4-57,0)		
Hall 2012	30	Kaolin	MW \pm 2SD	4,3 (\pm 2,4)	1,6 (\pm 1,0)	66,5 (\pm 14,6)	56,4 (\pm 11,2)		
Çöl 2013	31	nativ	MW + range	4,7 (1,1-13,2)	3,1 (81,2-10,2)	53,1 (19,9-72,7)	53,7 (30,4-66,3)	5947 (2180- 9853)	
Blois 2012	12	Kaolin	MW + SD				51,1 (\pm 8,5)		
Gottlieb 2016	17	TF	Ref.- intervall	1,2-8,3	0,8-3,4	50,4-80,1	39,7-72,4	3300- 13100	
Engelen 2016	21	nativ	Ref.- intervall	2,7-18,1	0,8-3,9	27,6-75,2	18,5-62,5	1200- 8200	

2.3 Zusammenhang von Gerinnungsstörungen und Hypo- bzw. Hyperthyreose

2.3.1 Humanmedizin

Ein möglicher Zusammenhang von thrombotischen Ereignissen und Störungen im Schilddrüsenhormonhaushalt wird schon lange vermutet (Kaliebe 1913). Zunächst wurde hierbei ein Patient mit Morbus Basedow, der als Komplikation eine Thrombose des Sinus durae matrae erlitt, beschrieben. Der Zusammenhang von Schilddrüsenerkrankungen und Veränderungen der Gerinnung ist bis heute gut belegt. Dabei scheint es so, dass bei Hyperthyreose und subklinischer Hypothyreose ein hyperkoagulabler Zustand vorliegt, bei klinischer Hypothyreose eher eine Blutungstendenz.

Hypothyreote Patienten scheinen einen erworbenen vWF-Mangel zu entwickeln, der sich in einer Erniedrigung von Faktor VIII, vWF-Antigen und dem Ristocetin Faktor (Faktor zur Messung des vWF) ausdrückt (Dalton et al. 1987; Thornton et al. 1987; Blesing et al. 1990; Nitu-Whalley and Lee 1999). Die betroffenen Patienten werden mit Symptomen einer Blutungstendenz vorgestellt, wie Epistaxis, Schleimhautblutungen und häufige Entwicklung von Hämatomen. Da ein vWF-Mangel nicht mit Routinegerinnungsdiagnostik wie PT oder aPTT festzustellen ist, werden viele Patienten erst durch Blutungskomplikationen nach einem Trauma oder chirurgischem Eingriff erkannt. Die Ursache des vWF-Mangels ist nicht komplett geklärt, es werden eine verminderte Proteinsynthese oder ein vermindertes Ansprechen auf die notwendige adrenerge Stimulation diskutiert (Vescovi et al. 2011). Die Abnormalitäten des erworbenen vWF-Mangels verschwinden nach Therapie der Hypothyreose mit Thyroxin wieder (Michiels et al. 2001).

Neben vWF-Mangel können hypothyreote Patienten auch Thrombopathien aufweisen. Studien zeigen eine messbare Dysfunktion der Thrombozyten, die sich nicht auf den vWF zurückzuführen lässt und nach Therapie nicht mehr nachzuvollziehen ist (Palareti et al. 1989; Myrup et al. 1995). Beschrieben ist auch eine Zunahme der Thrombozytenzahl bei verminderter Größe der Thrombozyten (van Doormaal et al. 1987).

Klinische und subklinische Hypothyreose zeigen einen Unterschied bezüglich der Fibrinolyseaktivität. Während bei klinischer Erkrankung eine verstärkte Fibrinolyse-Aktivität anhand vermindertem tPA, PAI-1, α 2-Antiplasmin und erhöhter D-Dimer-

Konzentration gefunden wird, kann eine verminderte Fibrinolyse-Aktivität bei subklinischer Hypothyreose gezeigt werden (hohe Werte an tPA, PAI-1, α 2-Antiplasmin und niedrige D-Dimer-Konzentrationen) (Chadarevian et al. 2001). Somit sind die Gerinnungsveränderungen bei Hypothyreose abhängig vom klinischen Ausmaß und prinzipiell gegensätzlich.

Eine Meta-Analyse zum Effekt der Hyperthyreose auf die Gerinnung zeigt, dass bei Hyperthyreose ein hyperkoagulabler und hypofibrinolytischer Zustand vorliegt, getragen durch einen Anstieg der Gerinnungsfaktoren VIII, IX, den vWF, Fibrinogen und PAI-1. Diese Veränderungen können sowohl in endogener und exogener als auch in subklinischer und klinischer Hyperthyreose nachvollzogen werden (Stuijver et al. 2012). Eine Erklärung auf molekularer Ebene bietet eine experimentelle Behandlung einer humanen Zelllinie eines Hepatoms mit T3 (Shih et al. 2004). Hierbei tritt eine mindestens zweifache Mehrexpression von Prothrombin, Angiotensinogen, Haptoglobin, Komplement, Lipoproteinen und Fibrinogen auf, Plasminogen ist runterreguliert. Dies spricht nicht nur für eine vermehrte Expression von prothrombotischen Enzymen (Prothrombin, Fibrinogen), die erhöhten Entzündungsmediatoren (Komplement, Haptoglobin) könnten durch die inflammatorische Wirkung ebenfalls prothrombotisch wirken.

Der Zusammenhang von Hyperthyreose und Fibrinogen- sowie D-Dimer-Werten bei hyperthyreoten Patienten vor und nach einer Radiojodtherapie wurde, ähnlich der vorliegenden Dissertation, untersucht. Die Ergebnisse zeigen höhere Fibrinogen- und D-Dimer-Werte in hyperthyreotem Zustand, mit einem Abfall nach der Therapie. Fibrinogen bleibt auch in der Hyperthyreose noch innerhalb des Referenzbereiches. Eine Assoziation zwischen Hyperthyreose und einer Tendenz zu Hyperkoagulabilität und Hyperfibrinolyse kann dennoch gezeigt werden (Brona et al. 2011).

Eine Behandlung mit Thyroxin nach chirurgischer und strahlenmedizinischer Entfernung der Schilddrüse zeigt ebenfalls Unterschiede zwischen Hypothyreose und milder Hyperthyreose. Fibrinogen, vWF, Faktor VIII, AT III und PAI-1 zeigen einen signifikanten Anstieg nach Supplementation mit Thyroxin. Niedrigere Konzentrationen von Prothrombinfragmenten als Anzeichen einer verminderten Fibrinolyseaktivität lassen sich ebenfalls belegen. Die Zeit bis zum Einsetzen der primären Hämostase, gemessen mit Aggregometrie, ist signifikant verkürzt. Somit

lässt sich ein prothrombotischer Zustand in der Hyperthyreose, verglichen mit dem Zustand der Hypothyreose, zeigen (Horacek et al. 2015).

Entgegengesetzt zu der viel belegten Hyperkoagulabilität kann jedoch auch eine Thrombopenie mit der Hyperthyreose einhergehen (Hofbauer and Heufelder 1997; Cordiano et al. 1998; Franchini et al. 2010). Diese scheint zunächst auf ein autoimmunes Geschehen zurück zu gehen. So weisen 83% der Patienten mit Morbus Basedow und Thrombopenie antithrombozytäre Autoantikörper auf (Cordiano et al. 1998). Zum anderen soll die Thyreotoxikose die Phagozytoseaktivität erhöhen, so dass es im retikuloendothelialen System, vor allem in der Milz, zu einem erhöhten Thrombozytenabbau kommt. Eine direkte Schädigung der Plättchen durch die Schilddrüsenhormone selbst wird auch diskutiert (Kurata et al. 1980; Adrouny et al. 1982). Zudem scheint die Größe der Thrombozyten (mittleres Thrombozytenvolumen; mean platelet volume; MPV) zurück zu gehen (Ford et al. 1988).

Klinische Fälle von Thrombosen während einer Hyperthyreose sind häufig beschrieben (Franchini et al. 2011). Ein 17-fach erhöhtes Risiko für Thrombose wird bei 200 hyperthyreoten Patienten beschrieben, im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe aus 3000 Personen. Ein erhöhter fT4-Wert scheint dabei mit erhöhten vWF- und Faktor VIII-Werten zu korrelieren (Debeij et al. 2014).

2.3.2 Veterinärmedizin

Ein Zusammenhang von Gerinnungswerten mit Erkrankungen der Schilddrüse ist nur beim Hund untersucht. Es ist beschrieben, dass, ähnlich dem Menschen (van Doormaal et al. 1987), ein hypothyreoter Zustand Auswirkungen auf die Thrombozytenzahl und -größe hat. Die Thrombozytenindizes bei Hunden mit Hypothyreose weisen in 29% eine Thrombozytose auf und signifikant niedrigere mittlere Thrombozytengrößen im Vergleich mit einer euthyreoten Kontrollgruppe (Sullivan et al. 1993).

Darüber hinaus ist nur der Kontext von Hypothyreose und vWF untersucht. Nach Behandlung mit Levothyroxin kommt es zu einem Anstieg des prozentualen vWF-Antigens (Avgeris et al. 1990; Dodds et al. 1993). Nach Initiierung einer Levothyroxin-Therapie erfolgt nach einem Monat ein signifikanter Anstieg des vWF. Hypothyreote Hunde zeigen dabei niedrigere Ausgangswerte als die Hunde einer

euthyreoten Kontrollgruppe (Avgeris et al. 1990). Euthyreote Hunde mit von-Willebrand-Faktor-Mangel und Blutungen zeigen 24h nach Behandlungsbeginn mit einer therapeutischen Dosis Levothyroxin ein Sistieren der Blutungen (Dodds et al. 1993). Der Effekt hält mehrere Tage an.

Der Zusammenhang von Hypothyreose und vWF-Mangel wird in anderen Untersuchungen bezweifelt (Jergens et al. 1987; Johnstone et al. 1993). Auch eine Verringerung des vWF nach Behandlung mit Thyroxin ist beschrieben. Dies zeigt sich bei 10 hypothyreoten Hunden und 8 Hunden, bei denen mit I-131 eine Hypothyreose experimentell hervorgerufen wird. Beide Gruppen werden mit Levothyroxin behandelt, woraufhin ein signifikanter Abfall des vWF nach Therapie beobachtet werden kann. Die Maultschleimhautblutungszeit ergibt keinen Unterschied in normalem Zustand, nach Induktion der Hypothyreose oder nach Therapie mit Thyroxin, sodass keine vermehrte klinische Blutungstendenz in der Hypothyreose gezeigt werden kann (Panciera and Johnson 1994; 1996). Ein fehlender Einfluss der Schilddrüsenhormone auf die Gerinnungseigenschaften ergibt sich auch bei 8 euthyreoten Dobermännern mit von Willebrand-Erkrankung, die abwechselnd Levothyroxin und ein Placebo erhalten. Es können in hyper- und euthyreotem Zustand keine Unterschiede in Schleimhautblutungszeit, vWF oder Faktor VIII gefunden werden (Heseltine et al. 2005).

2.3.3 Katze

Untersuchungen zu Gerinnungsveränderungen während der Hyperthyreose der Katze sind nur vereinzelt vorhanden. Hyperthyreose als möglicher Risikofaktor für eine Aortenthrombose ist anhand 127 Katzen mit Aortenthrombose beschrieben. Von den 127 betroffenen Katzen sind 12 zusätzlich an einer Hyperthyreose erkrankt (9%). Von diesen 12 Katzen sind sieben durch medikamentöse Behandlung euthyreot zum Zeitpunkt der Aortenthrombose und fünf hyperthyreot, da die Erkrankung erst bei Diagnose der Aortenthrombose auffällt. Von den fünf hyperthyreoten Tieren ist die kardiologische Untersuchung einer Katze unauffällig, sodass der kardiologische Zustand nicht alleinig für die Entwicklung der Thrombose zuständig sein kann. Die Autoren postulieren eine Hyperthyreose demnach als möglichen Risikofaktor für eine Aortenthrombose (Smith et al. 2003).

Gerinnungsparameter (PT, aPTT und ein bei Vitamin K-Mangel gebildetes Prothrombin (prothrombine induced in vitamine K absence; PIVKA)) hyperthyreoter Katzen vor und nach einer Methimazoltherapie sind untersucht, allerdings eher mit dem Schwerpunkt auf die durch Methimazol hervorgerufenen Gerinnungsveränderungen. Bei drei Katzen werden unerwartet vor Therapie verlängerte Gerinnungstests nachgewiesen, ohne eine klinische Blutungstendenz. Eine Katze zeigt nach Behandlung normale Gerinnungswerte, weshalb ein Zusammenhang von Hyperthyreose und Koagulopathie diskutiert werden kann (Randolph et al. 2000).

Hämatologische Untersuchungen zeigen bei 14% (3 von 21 Tieren) der hyperthyreoten Katzen eine Thrombopenie. Auch ein signifikant erhöhtes MPV ist beschrieben (Sullivan et al. 1993). Beide Befunde decken sich mit den bei Menschen gefundenen Veränderungen der Thrombozyten während einer Hyperthyreose (siehe 2.3.1).

3 Material und Methoden

3.1 Vergleichbarkeit der TEG-Messungen

Die Evaluation der Gerinnung mittels Thrombelastographie ist bisher bei der Katze nur wenig untersucht (siehe 2.2.2). Um eine Aussage über die Güte der Messungen am vorliegenden Messgerät zu erhalten, wurde die Wiederholbarkeit der Messungen folgendermaßen ermittelt.

3.1.1 Eingeschlossene Katzen

In die vorliegende prospektive Studie gingen 35 Katzen beliebigen Alters und Geschlechts, sowie beliebiger Rasse ein, welche im Zeitraum April 2013 bis April 2014 in der Klinik für Kleintiere, Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen aus diversen Gründen vorgestellt wurden. Voraussetzung für den Einschluss in die Testreihe war eine im Rahmen der Vorstellung oder eines stationären Aufenthaltes geplante Blutentnahme, von welcher Natriumzitrat-Restblut für die vorliegende Studie verwendet werden konnte, der Blutentnahmezeitpunkt bekannt war und das Blut im Vorfeld weniger als 1 Stunde gelagert worden war.

3.1.2 Probenanalyse

Für die Messungen wurde nur Restblut verwendet. Hierbei konnten von 25 der 35 Katzen jeweils 3 Messungen durchgeführt werden, da diese aufgrund eines stationären Aufenthaltes mehrere Blutentnahmen erhielten. Die Blutentnahmen lagen jeweils mehrere Tage auseinander. Es wurden insgesamt 85 Messungen durchgeführt.

Die Blutentnahmeröhrchen mit dem Antikoagulant Natriumzitrat² waren während der Blutentnahme bis zur Markierung gefüllt und mehrmals sanft geschwenkt worden. Es wurde nur Restblut verwendet, wenn mindestens 800 µl aus ein und demselben Natriumzitrat-Röhrchen zur Verfügung standen. Dieses Röhrchen wurde bei Zimmertemperatur genau 1 h nach Blutentnahme asserviert. Im Anschluss an diese 60 min wurde eine Thrombelastographie durchgeführt.

² Probengefäß 1,3 ml 9NC von Sarstedt, Nümbrecht

Verwendet wurden zwei untereinander verbundene Thrombelastograph® Hemostasis Analyser³ mit der TEG® Analyser Software (TAS) Version 4.2.101. Benutzt wurde jeweils ein Messkanal jedes Gerätes, von der Analysesoftware als „Kanal 2“ und „Kanal 3“ betitelt und im Folgenden mit dieser Bezeichnung benannt. Zur Vorbereitung des Messgerätes und zur Feststellung der korrekten Funktion des Thrombelastograph® wurden an jedem Messtag und mit jedem verwendeten Messkanal wie vom Hersteller angeordnet ein geräteinterner E-Test (elektronischer Test der Messbereitschaft) sowie zwei interne Qualitätskontrollen mit je einem stark- und einem schwach koagulierendem Testreagenz vorangestellt (Level I- und Level II-Test) und dokumentiert. Zum Ansatz des Qualitätskontrollmaterials wurde das Testreagenz für den Level I-Test⁴ mit 1 ml destilliertem Wasser gelöst, mehrmals kräftig geschüttelt und im Anschluss 5 Minuten ruhen gelassen. Es folgte wieder ein starkes Schütteln und eine 5-minütige Ruhepause. Der Test-Cup⁵ wurde in die Vertiefung auf dem Trägertisch der Messkanäle eingelegt und der Pin in die obere Halterung eingebracht und angedrückt. Anschließend wurden 20 µl Kalziumchlorid (0,2 M CaCl₂) in jeden Cup pipettiert, gefolgt von 340 µl des Level-I-Testreagenz. Der Trägertisch wurde nun in die Messposition nach oben gefahren, und der Messhebel umgelegt. Sofort im Anschluss wurde der Level-Test in der Analysesoftware gestartet. Die Aufzeichnung wurde nach einer Stunde durch den Untersucher beendet. Ebenso wurde mit dem Testreagenz des Level-II-Tests⁶ verfahren. Die Analysesoftware verglich die erstellten Kurven mit einer gespeicherten Soll-Kurve für jedes Testreagenz. Gab die Software keine Warnung aus, wurden die Resultate der internen Qualitätskontrolle als einwandfrei angesehen.

Nur bei einwandfreien Testergebnissen wurden die Blutproben der Katzen im weiteren Verlauf analysiert.

Die Messung der Studienblutproben erfolgte im Doppel-Ansatz nach der oben beschriebenen Inkubationszeit von 60 min. In die zuvor in die Probenpositionen der zwei Testkanäle eingeführten Testcups wurden je 20 µl Kalziumchlorid (0,2 M CaCl₂) pipettiert und hinzu je 340 µl des zuvor zehnmal über Kopf geschwenkten, zu

³ Modell 5000 von Haemoscope, Niles IL, USA

⁴ TEG® Hemostasis System Level I Control von Haemonetics, Niles, IL, USA

⁵ Disposable Cups and Pins von Haemonetics, Niles IL, USA

⁶ TEG® Hemostasis System Level II Control von Haemonetics, Niles IL, USA

untersuchenden Zitratvollbluts. Sofort nach dessen Zugabe wurde der Trägertisch in die Messposition nach oben gefahren, der Messhebel umgelegt und die Messung in der Analysesoftware gestartet. Nach Beendigung der Messung schaltete der Thrombelastograph® eigenständig die Aufzeichnung ab.

Sowohl die Resultate der E-Tests als auch der internen Qualitätskontrollen und die Ergebnisse der im Doppelansatz durchgeführten Probenanalysen wurden bildlich als JPEG-Dateien gespeichert und ausgedruckt, sowie numerisch in eine Tabelle übertragen.

3.1.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe eines bivariaten Scatterplots (Q-Q-plot, auch Quantil-Quantil-Diagramm) visuell auf Normalverteilung hin untersucht.

Es wurden Diagramme zur Darstellung der Korrelation zwischen den zwei verwendeten Kanälen für die Doppelmessung erstellt. Hierbei wurde eine Pearson-Korrelationsberechnung bei normal verteilten Daten durchgeführt; bei den nicht parametrischen Daten fand die Spearman-Kalkulation Anwendung. Die Unterschiede zwischen den beiden zeitgleichen Messungen wurden mittels Bland-Altman-Diagrammen visualisiert. Beide Diagrammarten wurden mit Hilfe der Statistiksoftware GraphPad Prism 6.0⁷ erstellt.

Bei den Korrelationsgraphiken wurden die gemessenen Werte als Punkte (Kanal 2 auf der x-Achse, Kanal 3 auf der y-Achse) aufgetragen (insgesamt 85 Punkte aus 85 Messungen). Je besser die Punkte dabei auf einer Geraden (Regressionsgerade) lagen, desto besser korrelierten sie miteinander. Eine besonders gute Wiederholbarkeit zeigten die Daten, je besser diese Gerade einer Winkelhalbierenden von x- und y-Achse durch den Nullpunkt ähnelte. Die Regressionsgerade wurde als durchgezogene Linie in den Diagrammen eingezeichnet, ebenso die 95%-Konfidenzintervalle als gestrichelte Linien. Als Einheit der x- und y-Achse ergab sich die Einheit des jeweiligen Messparameters. Der Korrelationskoeffizient (r) aus der Analyse nach Pearson (normal verteilte Daten) bzw. aus der Spearman-Korrelation (nicht normal verteilte Daten) wurde ebenfalls in den Graphiken vermerkt. Je näher r an 1 lag, desto besser korrelierten die Werte.

⁷ GraphPad Prism 6.0 von GraphPad Software Inc, La Jolla CA, USA

Bei den Bland-Altman-Diagrammen wurde auf der x-Achse der Mittelwert aus den zwei zeitgleichen Messungen aufgetragen (Einheit des jeweiligen Parameters) und auf der y-Achse der prozentuale Unterschied der zwei Messungen. So ergaben sich bei 85 Doppelmessungen 85 Punkte im Diagramm. Die Verteilung der Punkte ließ Rückschlüsse auf die Güte der Messungen in Hinblick auf die Wiederholbarkeit zu. Da möglichst wenig Unterschied zwischen den beiden Messungen eine hohe Wiederholbarkeit widerspiegelte, war die Messung als umso besser zu interpretieren, je dichter die Punkte des Diagramms an der Nulllinie lagen. Die Streuung, wenn vorhanden, sollte möglichst gleichmäßig sein, das heißt die prozentualen Unterschiede sollten sich möglichst gleichmäßig im positiven und negativen Bereich verteilen. Der Bias (gemittelter prozentualer Unterschied aller Werte) gab eine Aussage darüber, welche Richtung und Größe die Unterschiede aller Messungen eines Parameters zusammen einnahmen, er sollte möglichst bei Null liegen.

Die Daten wurden zur Errechnung eines Variationskoeffizienten logarithmiert, wenn sie keine Normalverteilung anhand der bivariaten Scatterplots/Q-Q-plots zeigten.

Die Variationskoeffizienten der Messungen wurden nach folgenden Formeln mit Hilfe von Microsoft Excel⁸ berechnet:

Unlogarithmierte Daten: Standardabweichung (SD) = $\sqrt{\text{Varianz}}$
 Variationskoeffizient in % = $(\text{SD}/\text{Mittelwert}) \times 100$

Logarithmierte Daten: $\text{SD}_{\log} = \sqrt{\text{Varianz der log. Daten}}$
 Variationskoeffizient in % = $((10^{\text{SD}_{\log}}) - 1) \times 100$

3.2 Veränderungen des Gerinnungsstatus vor und nach Radiojodtherapie

Um die Gerinnungsaktivitäten bei Katzen in Hypo-, Eu- und Hyperthyreose zu beurteilen, wurden hyperthyreote Katzen vor und nach einer Therapie mit radioaktivem Jod in ihren Gerinnungswerten verglichen. Zur Kontrolle der Gerinnungsaktivität älterer Katzen wurde zusätzlich eine Gruppe an gesunden Katzen untersucht.

⁸ Excel für Mac 2011, Version 14.6.9 von Microsoft, Redmond WA, USA

3.2.1 Eingeschlossene Katzen

In die vorliegende prospektive Studie gingen Katzen im Zeitraum April 2013 bis April 2014 ein, welche vorberichtlich eine diagnostizierte Hyperthyreose aufwiesen und zur Radiojodbehandlung in die Klinik für Kleintiere, Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen überwiesen worden waren.

Es wurde keine Vorauswahl bezüglich Rasse, Alter oder Geschlecht vorgenommen. Katzen mit einem Körpergewicht unter 2,5 kg wurden von der Studie ausgeschlossen (vgl. 3.2.3). Einschlusskriterium stellte ein erhöhter T4-Wert im Blut am Vorstellungstag dar. Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer über die Hyperthyreose hinausgehenden Erkrankung. Sichergestellt wurde dies mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, Blutuntersuchungen (Hämatologie und klinische Chemie), Röntgen des Thorax und Echokardiographie inklusive Elektrokardiogramm (EKG) und Blutdruckmessung (siehe 3.2.4). Waren in einer der Untersuchungsmethoden Hinweise für nicht mehr mit der Hyperthyreose in Einklang zu bringende Symptome/Untersuchungsbefunde, wurde die Katze aus der vorliegenden Studie ausgeschlossen und weiterführende Diagnostik durchgeführt.

Bei Vorbehandlung mit die Gerinnung beeinflussenden Medikamenten (z.B. Heparin oder Heparinderivate, Glukokortikoide) wurden die Katzen nicht für die vorliegende Studie in Betracht gezogen. Zusätzlich wurden Katzen im Nachhinein ausgeschlossen, die 14 Tage nach Radiojodtherapie noch hyperthyreot waren.

Bezüglich einer mit der Hyperthyreose assoziierten Herzerkrankung galt ein vergrößerter linker Vorhof als Ausschlusskriterium.

3.2.2 Kontrollgruppe

Es wurden 10 Katzen zur Erstellung einer Kontrollgruppe ausgewählt, die zur geriatrischen Gesundheitsüberprüfung (sogenannter „Alters-Check-Up“) vorgestellt worden waren. Es wurde auch hier keine Vorauswahl bezüglich Rasse oder Geschlecht vorgenommen. Einschlusskriterium war ein Mindestalter von 8 Jahren sowie eine im Rahmen der Gesundheitsüberprüfung geplante Blutentnahme, von der so viel Restblut verwendet werden konnte, dass es für die Durchführung der unter 3.2.4 und 3.2.6 genannten Blutuntersuchungen ausreichte. Wurden im Rahmen der

Gesundheitsüberprüfung für diese Studie passende Blutuntersuchungen durchgeführt, wurden die Ergebnisse für die vorliegende Studie übernommen.

Die Katzen der Kontrollgruppe erhielten dieselben Voruntersuchungen wie die hyperthyreoten Katzen (siehe 3.2.4). Es wurden nur gesunde Tiere eingeschlossen. Ausschlusskriterium war eine Behandlung mit Medikamenten in den letzten zwei Wochen.

3.2.3 Tierversuchsbewilligung

Die Studie wurde regelgerecht mittels Versuchsanzeige dem Regierungspräsidium Gießen vorgelegt, es fand kein Einspruch seitens der Behörde statt (GI18/17-Nr.A2/2013). Katzen unter einem Körpergewicht von 2,5 kg wurden aufgrund der im Merkblatt der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz (Stand Februar 1995) aufgeführten Höchstmengen von Blutentnahmen bei Katzen nicht in die vorliegende Studie eingeschlossen.

3.2.4 Voruntersuchungen

Die in Frage kommenden Katzen wurden nach eingehender Anamnese sowohl allgemein als auch speziell klinisch untersucht. Röntgenaufnahmen des Thorax in latero-lateralem (rechte Seitenlage) sowie dorso-ventralem Strahlengang wurden mit der klinikseigenen digitalen Röntgenanlage⁹ durchgeführt.

Alle Katzen erhielten eine komplette kardiologische Untersuchung (EKG, Echokardiographie und Blutdruckmessung). Zur Durchführung des EKG wurden den Katzen in rechter Seitenlage Klemmelektroden eines sechskanaligen EKG-Gerätes¹⁰ angebracht. Die Auswertung erfolgte sowohl in bipolaren (Einthoven: I, II, III) als auch in unipolaren Standardableitungen (Goldberger: aVR, aVL, aVF). Es wurde ein dreiminütiges EKG aufgezeichnet und durch einen kardiologischen Spezialisten (Resident oder Diplomate ECVIM-CA Cardiology) auf Rhythmusstörungen oder Abweichungen in der Konfiguration untersucht. Dieselben kardiologischen

⁹ Röntgenröhre: Varian X ray tube RAD-14/Diamond

Aufzeichnungssoftware: Canon CXDI-1 Digitales Radiographiesystem

¹⁰ PC EKG, Typ EKG 2000/v2.1 und Basic EKG 2000 von Eickemeyer, Tuttlingen

Spezialisten führten die Echokardiographie durch. Die Katzen wurden in rechter und linker Seitenlage untersucht. Als Ultraschallgerät diente das IE 33 von Philips¹¹. Es wurde ein Sektorschallkopf mit einem Frequenzbereich von 4 bis 12 MHz¹² verwendet. Simultan zur Echokardiographie wurde ein geräteinternes einkanaliges EKG aufgezeichnet. In rechter Seitenlage wurden im 4. und 5. Interkostalraum die rechts-parasternale lange und kurze Achse und in linker Seitenlage die links apikalen parasternalen Ebenen (Zwei-, Vier- und Fünfkammerblick) zweidimensional untersucht (Thomas et al. 1993). M-Mode-Untersuchungen erfolgten nach humanmedizinischen Empfehlungen (Sahn et al. 1978). Die Doppler-Echokardiographie-Aufnahmen und deren Anschallung erfolgten wie beschrieben (Bonagura et al. 1998). Besonderes Augenmerk wurde bei der Untersuchung auf die Größe des linken Vorhofs gelegt. Diese wurde in der rechten parasternalen Kurzachse als Verhältnis des Aortendurchmessers (Ao) zum Durchmesser des linken Vorhofs (La) (La/Ao-Verhältnis) beurteilt. Die Messung erfolgte nach der „schwedischen Methode“ (Hansson et al. 2002; Haggstrom 2003) in der frühen ventrikulären Diastole bei geschlossener Aorten- und Pulmonalklappe. Eine linksatriale Vergrößerung war bei einem Verhältnis $La/Ao > 1,48$ gegeben (März 2007). Katzen, die über diesem Grenzwert lagen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Der Blutdruck wurde mittels indirekter Methode mit einem Doppler-Blutfluss-Detektor¹³ in Seitenlage an einer Vordergliedmaße (Messung an der Arteria digitalis palmaris) gemessen. Die Blutdruckmanschetten wurden der Größe der Katze angepasst (40 – 50% des Umfangs des Unterarms). Die Messung wurde fünfmal wiederholt, der endgültige Messwert entsprach dem Mittelwert der fünf Messungen. Die Entnahme von Blut erfolgte mittels Punktion der Vena cephalica antebrachii oder der Vena femoralis mittels 20G-Kanüle¹⁴ oder 22G-Venenverweilkanüle¹⁵. Das Blut wurde gemäß Bestimmung in Blutröhrchen verschiedener Antikoagulanzen überführt

¹¹ IE 33 von Philips Ultrasound, Bothell WA, USA

¹² S 12-4 IPX-7 von Philips Ultrasound, Bothell WA, USA

¹³ Doppler Flow Detector Model 811-B von Parks medical electronics, INC., Aloha, OR, USA

¹⁴ Microlance 3 0,9 x 40 mm von Becton, Dickinson and Company, NJ, USA

¹⁵ Kliniject-V 0,9 x 25 mm von Klinika Medical GmbH, Usingen

(je einmal Ethyldiamintetraacetat (EDTA), Heparin und Serum¹⁶) und vorsichtig geschwenkt um eine Koagulation im Gefäß zu verhindern (außer Serumröhrchen). Im hausinternen Zentrallabor wurden daraus hämatologische¹⁷ und blutchemische¹⁸ Untersuchungen eingeleitet. Die hämatologische Analyse beruhte hierbei auf einer lasergestützten Durchflussszytometrie, die blutchemische auf Photometrie. Die Messung der T4-Konzentration erfolgte in einem Fremdlabor¹⁹ aus Serum. T4 wurde mittels CLEIA²⁰ bestimmt. Der Referenzbereich wurde vom Fremdlabor gerätespezifisch angegeben. Demnach lag eine Euthyreose vor, wenn die T4-Konzentration zwischen 1,0 und 4,0 µg/dl lag. Vor dem Versand an das Fremdlabor wurde das Vollblut des Serumröhrchens bei 1000 U/min für 1 min zentrifugiert und in ein Probenversandgefäß überführt.

3.2.5 Szintigraphie und Radiojodtherapie

Im Vorfeld der Radiojodtherapie wurde eine Szintigraphie zur Bestimmung der individuell benötigten Dosis des I-131 und zum Ausschluss möglicher Metastasen durchgeführt. Hierfür wurden 40 mBq Tc99m-Per technat²¹ intravenös über eine 22G-Venenverweilkanüle²² in die Vena cephalica antebrachii oder die Vena femoralis injiziert, mit anschließender Applikation von 2-5 ml physiologischer Kochsalzlösung, um ein Verbleiben von Technetiumresten im Venenverweilkatheter zu verhindern. Nach einer Wartezeit von 20 Minuten und einer Anästhesie mit 10 mg/Katze Ketamin²³ und 0,5 mg/kg Diazepam²⁴ i.v. wurde eine quantitative

¹⁶ Probengefäß 1,3 ml K3E, LH und SafeSeal Gefäß 1,5 ml von Sarstedt, Nümbrecht

¹⁷ Advia 2120 Hämatology System von Siemens AG, Erlangen

¹⁸ ABX Pentra 400 von Horiba Medical, Kyoto, Japan

¹⁹ Biocontrol, Ingelheim

²⁰ Immulite 2000 XPi Immunoassay System von Siemens Medical Solution Diagnostics, Malvern PA, USA

²¹ bezogen über die Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinikstraße 33, 35392 Gießen

²² Kliniject-V 0,9 x 25 mm von Klinika Medical GmbH, Usingen

²³ Ketavet® 100 mg/ml von Pfizer, Berlin

²⁴ Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml von Ratiopharm GmbH, Ulm

Schilddrüsenszintigraphie mittels Kleinfeldkamera²⁵ mit hochauflösendem Niedrigenergiekollimator und verknüpftem Computersystem²⁶ angeschlossen. Reichte die initiale Dosis der Anästhesie nicht für eine Immobilität des Patienten über die zweimalige Aufnahmezeit von 5 min aus, wurde mit bis zu einer Dosis von insgesamt 10 mg/kg Ketamin (abzüglich der Dosis zur Narkoseeinleitung) nachdosiert. Die Szintigraphieaufnahmen wurden bezüglich Größe und Intensität von Mehranreicherungen in der Schilddrüsenloge, Seitenverteilung (einseitig/beidseitig), versprengtem Schilddrüsengewebe oder Hinweisen auf Metastasen durch einen erfahrenen Untersucher analysiert. Zu Hilfe gezogen wurde hier die TS-ratio, die eine ROI um die Mehranreicherung der Schilddrüse, ausgedrückt in der Einheit „counts“ in ein Verhältnis zur großengleichen ROI der Speicheldrüse der selben Körperseite setzte. Zusammen mit der jeweiligen T4-Konzentration bei Erstvorstellung konnte nun durch den erfahrenen Untersucher eine individuelle Dosis von I-131 bestimmt werden. Die Dosierung bewegte sich zwischen 74 und 222 mBq I-131 (aufgeteilt in fünf Dosierungsstufen: 74, 111, 148, 185 oder 222 mBq) und wurde im Anschluss direkt intravenös appliziert, gefolgt von 2 - 5 ml physiologischer Kochsalzlösung. Es folgte ein stationärer Aufenthalt der Katzen im Strahlenkontrollbereich der Klinik für Kleintiere, Innere Medizin. Zweimal täglich wurden die Katzen pflegerischen Maßnahmen (Füttern, Tränken, Toilette und Stall säubern) sowie einer medizinischen Adspektion unterzogen. Hämatologische und blutchemische Kontrollen sowie die Bestimmung der T4-Konzentration zur Überwachung des Therapieerfolgs fanden zu den Zeitpunkten 7 und 14 Tage nach Therapie statt. Die Blutentnahme und -analyse fand analog zur Erstuntersuchung mit den unter 3.2.4. genannten Methoden, Materialien und Analysegeräten statt.

3.2.6 Probenanalyse

Die Analyse der Gerinnungsaktivität wurde bei Erstvorstellung (Zeitpunkt 0) und 14 Tage nach Radiojodtherapie (Zeitpunkt 1) durchgeführt. Hierfür wurden gleichzeitig mit der Entnahme der unter 3.2.4 genannten Blutproben jeweils zwei

²⁵ Gamma Diagnost Tomo von Siemens LEM

²⁶ ICON, Softwareversion 7.5 von Siemens

Blutentnahmeröhrchen mit dem Antikoagulant Natriumzitrat²⁷ bis zur Markierung gefüllt und mehrmals sanft geschwenkt.

Eines dieser zwei Röhrchen wurde auf die Fibrinogenkonzentration im Blut sowie die Gerinnungsparameter aPTT und PT hin untersucht. Zur Anwendung kam das Messgerät „STA COMPACT Gerinnungsanalyser“²⁸. Das Gerät wurde an jedem Messtag vorschriftsmäßig von den Medizinisch-technischen Assistenten/Assistentinnen des Zentrallabors gewartet und mittels interner Qualitätskontrollen (Normal- und Abnormalkontrolle) überprüft. Die Messmethode beruht auf dem Prinzip des clotting tests. Beim vorliegenden Gerät wird nach Einführen der Probenküvette, welche mit zentrifugiertem Zitratplasma (10 min Zentrifugation bei 3000 U) befüllt ist, eine Stahlkugel durch Magnetfelder von zwei seitlich angebrachten Spulen hin und hergeschwungen. Fängt das Zitratplasma an zu koagulieren, wird diese Erhöhung der Viskosität und somit die geringere Schwingung der Stahlkugel durch zwei Detektorspulen registriert. Die Zeit bis zur Bildung des clots wird als PT oder aPTT aufgezeichnet. Je nach Messparameter werden verschiedene Reagentien eingesetzt.

Die Fibrinogenmessung beruht zusätzlich auf der Clauss-Methode (Clauss 1957). Hierbei wird ein Überschuss an Thrombin der Probe hinzugegeben, das Gerät zeichnet wieder die Zeit bis zur Bildung eines Fibrin-Clots auf. Die ermittelte Zeit wird mit einer Fibrinogen-Standard-Kurve verglichen und so in die Fibrinogenkonzentration umgerechnet.

Zur Herstellung eines TEG wurde das verbleibende Zitratröhrchen bis genau eine Stunde (60 min) nach Entnahme in aufrechtem Stand asserviert.

Analog zur Beschreibung unter 3.1.2 wurden die beiden Thrombelastograph® Hemostasis Analyser²⁹ mittels E-Test, Level-I-Test und Level-II-Test an jedem Untersuchungstag vorbereitet. Nur bei einwandfreien Vortests wurden die weiteren Messungen durchgeführt. Die Messung der Patientenproben wurde im Doppelansatz durchgeführt (siehe Beschreibung des Messvorgangs unter 3.1.2).

²⁷ Probengefäß 1,3 ml 9NC von Sarstedt, Nümbrecht

²⁸ STA Compact Gerinnungsanalyser Heraceus Sepatech Biofuge 15 von Stago, Düsseldorf

²⁹ Modell 5000 von Haemoscope, Niles IL, USA

3.2.7 Statistische Auswertung

Mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS (Version 22.0) wurden verschiedene Vergleiche zwischen den Messparametern durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als signifikant angesehen, wenn $p < 0,05$ war. Da die Thrombelastogramme im Doppelansatz statt fanden, wurden jeweils die Mittelwerte der beiden zeitgleichen Messungen miteinander verglichen.

Aufgrund der geringen Gruppengrößen von 7 bis 15 Katzen wurden nicht parametrische Testverfahren angewendet. Bei Vergleichen innerhalb der hyperthyreoten Katzen kam der Wilcoxon signed rank Test für gepaarte Proben zum Einsatz. Wurden hyperthyreote Katzen vor oder nach der Therapie mit der Kontrollgruppe verglichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Proben verwendet.

Es wurden folgende Vergleiche angestellt:

Vergleich Nr. 1: Hyperthyreote Katzen vor Therapie versus Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test)

Vergleich Nr. 2: Hyperthyreote Katzen vor Therapie versus nach Therapie (Wilcoxon signed rank test)

Vergleich Nr. 3: Hyperthyreote Katzen nach Therapie versus Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test)

Die Daten wurden zur Visualisierung als Box and Whisker-Plots dargestellt. Dabei stellte die Box die mittleren 50% der Daten dar, mit einer Linie als Median. Die Whisker stellten den höchsten und niedrigsten Wert dar, sofern dieser nicht größer/kleiner als das anderthalbfache der oberen/unteren Boxbegrenzung war. In diesem Fall wurden Ausreißer ($> 1,5 \times$ Boxbegrenzung) und Extreme ($> 3 \times$ Boxbegrenzung) als Kreise bzw. Sterne eingezeichnet.

Es wurde eine Bonferoni-Korrektur aufgrund multipler Vergleiche an ein und demselben Datensatz angewendet, was das Signifikanzniveau senkte. Das Signifikanzniveau sank durch die Korrektur von 0,05 auf 0,01666.

Ergaben Vergleiche keine signifikanten Unterschiede, wurde zur Untersuchung auf einen Fehler der 1. Art eine Power-Analyse mit den vorhandenen Daten durchgeführt. Hierfür wurden die Mittelwerte der einzelnen Gruppen bei jedem Parameter und die Standardabweichungen der einzelnen Gruppen bei jedem Parameter zu Hilfe genommen, ebenso die Korrelation der Gruppen miteinander (nur

bei parametrischen Daten). Die Power-Analyse erfolgte mit Hilfe des Analyseprogramms G*Power³⁰.

³⁰ G*Power Version 3.1.9.2, Download von <http://www.ats.ucla.edu/stat/gpower/>

4 Ergebnisse

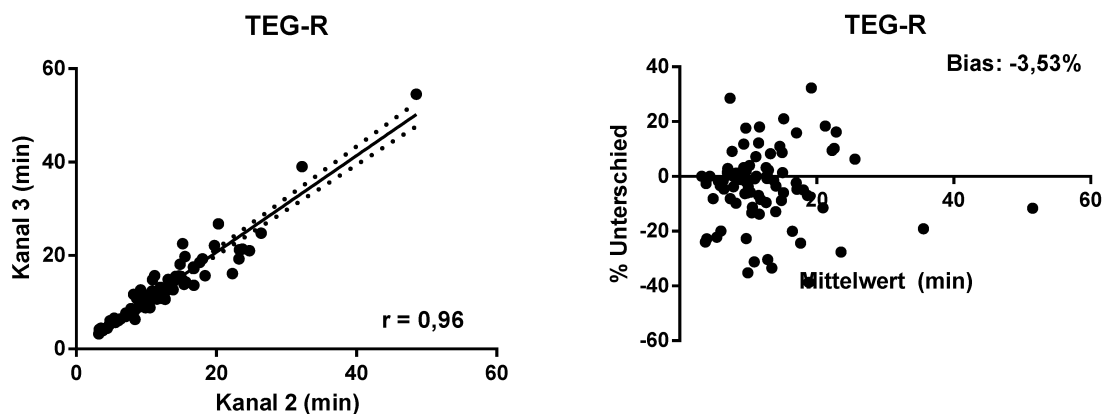
4.1 Vergleichbarkeit der TEG

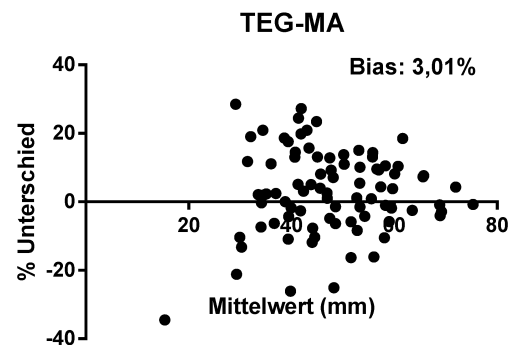
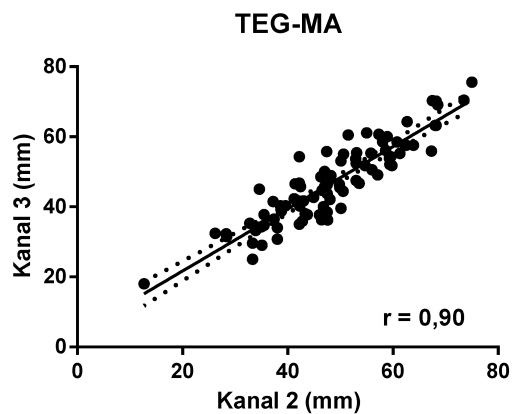
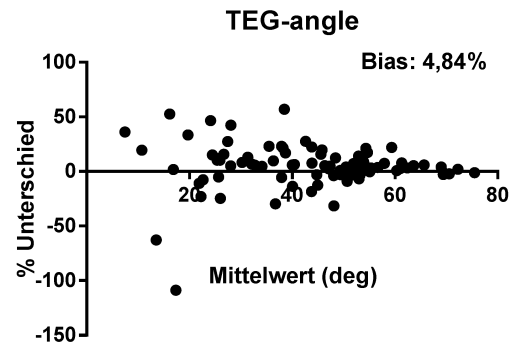
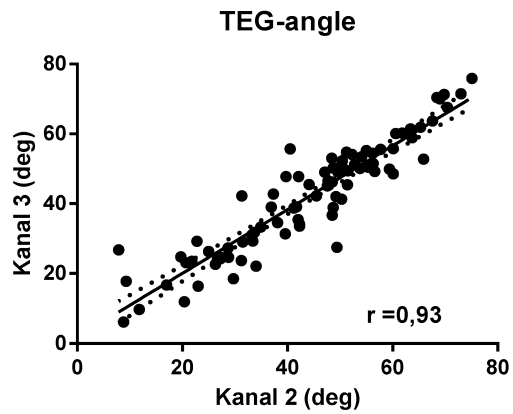
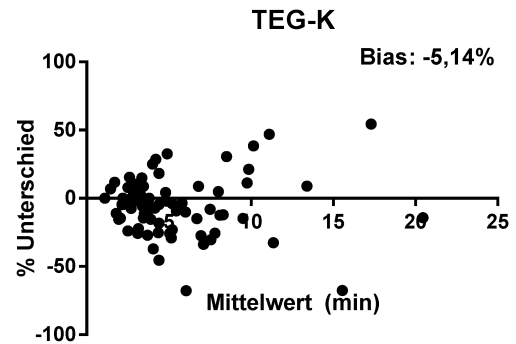
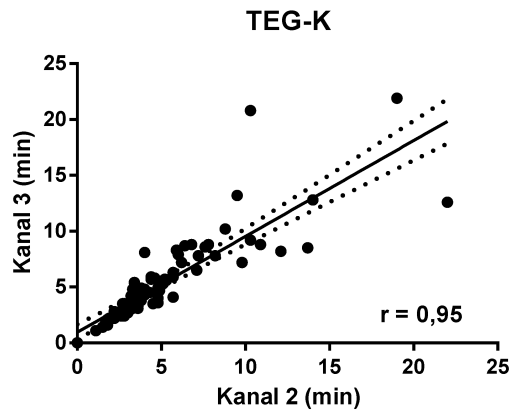
4.1.1 Eingeschlossene Katzen

In den ersten Teil der vorliegenden Arbeit gingen 35 Katzen ein. Hiervon gehörten 30 Katzen (86%) der Rasse Europäisch Kurzhaar an. Zwei Katzen waren Maine Coon-Katzen (6%), jeweils einzeln vertreten eine Turkish Angora, eine Angora und eine Mischlingskatze (jeweils 3%). Der Alters-Median lag bei 10 Jahren (7 – 16 Jahre), der Median des Körpergewichts bei 3,7 kg (2,7 – 7,7 kg). Insgesamt waren 46% der Tiere männlich kastriert und 54% weiblich kastriert.

4.1.2 Korrelationsdiagramme, Bland-Altman-Diagramme

Abbildung 4 zeigt die Korrelations- und Bland-Altman-Diagramme der einzelnen TEG-Variablen und den Korrelationskoeffizienten r bzw. den Bias.





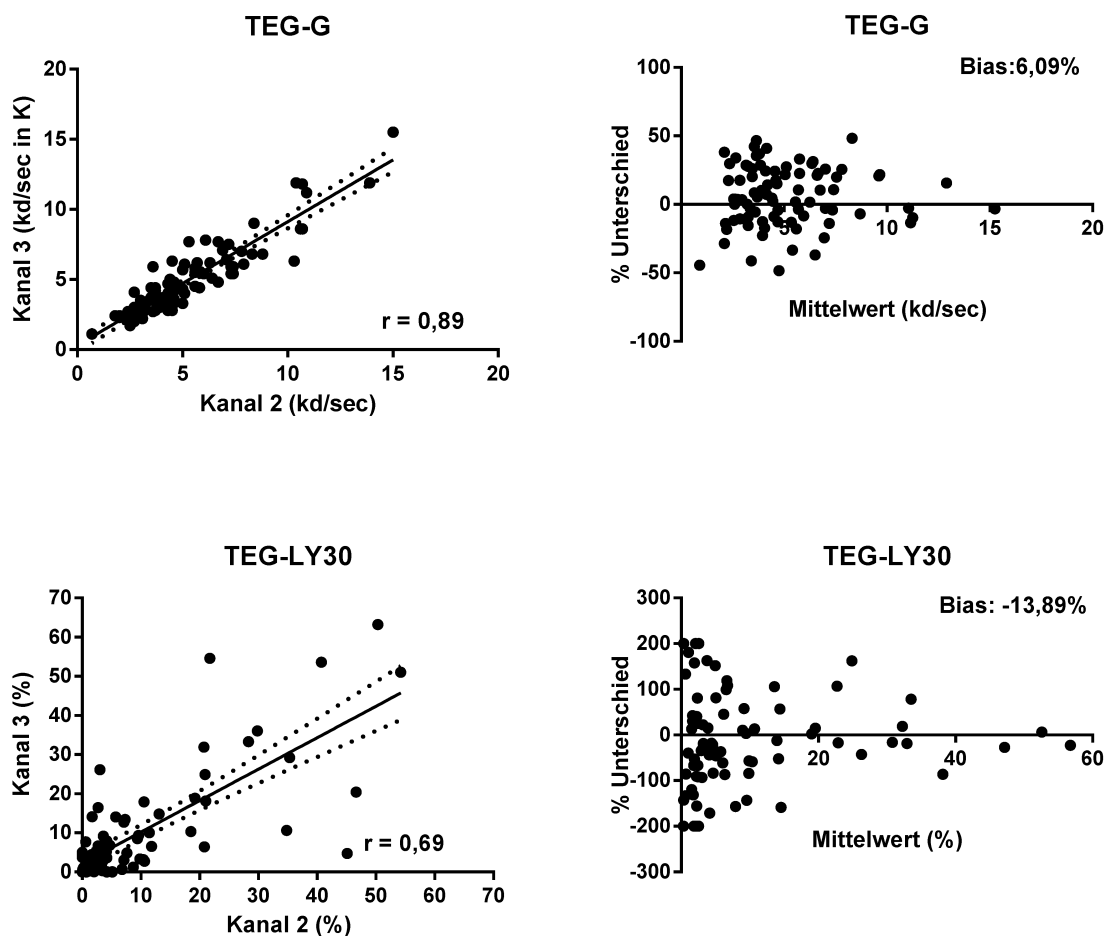


Abbildung 4: Korrelations- und Bland-Altman-Diagramme zwischen den beiden Doppelmessungen aller TEG-Variablen

4.1.3 Variationskoeffizient CV

Die bivariaten Scatterplots/Q-Q-plots zeigten in Hinblick auf Normalverteilung Unterschiede zwischen den einzelnen TEG-Variablen. Der Winkel α und die Maximalamplitude MA ergaben eine Normalverteilung. Die Reaktionszeit R und die K-Zeit sowie G konnten in logarithmierter Form als parametrische Daten angesehen werden. Der Fibrinolyseparameter LY30 war nicht normal verteilt, auch nicht mit logarithmierten Werten. Zur Berechnung des CV wurde mit den Daten von LY30 so umgegangen, als wären sie normal verteilt. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse aufgelistet, wie sie aus den erhobenen Daten errechnet werden konnten. Bei normal verteilten Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) angegeben, bei im Original nicht normal verteilten der Median und SD_{\log} . Aus SD

bzw. SD_{\log} und der Varianz bzw. $Varianz_{\log}$ wurde der Variationskoeffizient (CV) ermittelt (siehe 3.1.3).

Tabelle 2: Deskriptive Statistik und CV aus 85 Messungen

	Normal- verteilung	Mittelwert/ Median	Verteilungs- breite	Varianz/ $Varianz_{\log}$	SD/SD_{\log}	CV in %
R (min)	als log	11,1	3,2 – 54,5	0,0019	0,04359	10,6
K (min)	als log	3,9	1,1 – 22	0,00446	0,0668	16,6
α (°)	ja	43,0	6,1 – 75,9	19,952	4,46677	10,4
MA (mm)	ja	47,6	12,7 – 75,6	14,034	3,7462	7,9
G (kd/sc)	als log	4,4	0,7 – 15,5	0,00483	0,0695	17,4
LY 30 (%)	nein	9,1	0 – 63,2	40,783	6,3862	70,3

CV: Variationskoeffizient
SD: Standardabweichung
log: Logarithmus
R: Reaktionszeit
K: K-Zeit

α : Winkel α
MA: Maximalamplitude
G: exponentielle Reflexion von MA
LY30: Wert der Fibrinolyse nach 30min

4.2 Veränderungen des Gerinnungsstatus vor und nach Radiojodtherapie

4.2.1 Eingeschlossene Katzen

Die 15 Katzen der Patientengruppe entstammten alle der Rasse Europäisch Kurzhaar (100%). Im Median betrug das Alter 11 Jahre mit einer Verteilungsbreite zwischen 9 und 16 Jahren. Das Gewicht bewegte sich zwischen 3,0 und 5,8 kg, mit einem Median von 3,8 kg. 7 Katzen waren männlich kastriert, 8 weiblich kastriert.

4.2.2 Kontrollgruppe

Von den 10 Katzen der Kontrollgruppe waren 8 Katzen Europäisch Kurzhaar-Katzen. Hinzu kam eine Maine Coon- und eine Angora-Katze. Der Altersmedian betrug 8 Jahre (8 – 10 Jahre). Das Körpergewicht lag zwischen 3,3 und 7,7 kg, im Median bei 4,7 kg. Die Geschlechterverteilung wies 4 männlich kastrierte und 6 weiblich kastrierte Katzen auf.

4.2.3 Ergebnisse der Probenanalyse

Für die deskriptive Statistik wurde der Median und die Verteilungsbreite (Range) der Daten ermittelt. Tabellen 3 bis 5 stellen jeweils für die hyperthyreoten Katzen vor Therapie (Tabelle 3), für die hyperthyreoten Katzen nach Therapie (Tabelle 4) sowie für die Kontrollgruppe (Tabelle 5) Median und Verteilungsbreite dar. Es ergab sich, dass zum Zeitpunkt der zweiten Messung nach Radiojodtherapie 7 Katzen euthyreot und 8 Katzen hypothyreot waren. Zur besseren Interpretation der Daten wurde ebenfalls - sofern vorhanden - der laborinterne Referenzbereich aufgeführt.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der hyperthyreoten Katzen vor Therapie (n=15)

Parameter	Median	Verteilungsbreite	Referenzbereich
T4 (µg/dl)	17,8	5,5 - 37,5	1,0 - 4,0
Hämatokrit (l/l)	0,39	0,29 - 0,46	0,24 - 0,45
Thrombozytenzahl (x10 ⁹ /l)	357	185 - 581	180 - 550
Fibrinogen (g/l)	2,6	1,6 - 5,5	1,0 - 2,6 *
PT (sec)	10,1	9,4 - 10,9	10,1 - 12,5 *
aPTT (sec)	11,9	10,6 - 30,0	10,8 - 14,1 *
R (min)	17,0	6,4 - 35,6	
K (min)	8,0	2,0 - 20,5	
α (deg)	25,7	10,8 - 61,3	
MA (mm)	44,5	30,3 - 72,0	
G (kd/sec)	4,0	2,2 - 12,9	
LY30 (%)	1,0	0 - 56,8	

T4: Thyroxin

PT: Prothrombinzeit

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

R: Reaktionszeit

K: K-Zeit

* nach Engelen 2017 (Engelen 2017)

α: Winkel α

MA: Maximalamplitude

G: exponentielle Reflexion von MA

LY30: Wert der Fibrinolyse nach 30min

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der hyperthyreoten Katzen nach Therapie (n=15)

Parameter	Median	Verteilungsbreite	Referenzbereich
T4 (µg/dl)	0,9	0,5 - 3,5	1,0 - 4,0
Hämatokrit (l/l)	0,36	0,34 - 0,4	0,24 - 0,45
Thrombozytenzahl (x10 ⁹ /l)	442	118 - 778	180 - 550
Fibrinogen (g/l)	2,5	1,8 - 4,6	1,0 - 2,6 *
PT (sec)	10,2	9,6 - 10,5	10,1 - 12,5 *
aPTT (sec)	12,3	10 - 25,3	10,8 - 14,1 *
R (min)	9,7	4,0 - 19,2	
K (min)	3,9	1,5 - 8,5	
α (deg)	46,4	26,0 - 72,3	
MA (mm)	47,5	35,1 - 60,0	
G (kd/sec) in K	4,5	2,8 - 7,6	
LY30 (%)	9,6	1,0 - 52,6	

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Kontrollgruppe (n=10)

Parameter	Median	Verteilungsbreite	Referenzbereich
T4 (µg/dl)	2,1	1,1 - 3,1	1,0 - 4,0
Hämatokrit (l/l)	0,385	0,32 - 0,42	0,24 - 0,45
Thrombozytenzahl (x10 ⁹ /l)	276	148 - 531	180 - 550
Fibrinogen (g/l)	1,4	1,2 - 3,1	1,0 - 2,6 *
PT (sec)	11,0	10,1 - 11,3	10,1 - 12,5 *
aPTT (sec)	12,3	9,5 - 16,4	10,8 - 14,1 *
R (min)	12,1	6,1 - 17,7	
K (min)	5,1	2,8 - 15,6	
α (deg)	34,4	16,2 - 53,2	
MA (mm)	35,8	29,2 - 58,1	
G (kd/sec) in K	2,8	2,1 - 7,0	
LY30 (%)	4,0	0 - 13,6	

T4: Thyroxin

PT: Prothrombinzeit

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

R: Reaktionszeit

K: K-Zeit

* nach Engelen 2017 (Engelen 2017)

α: Winkel α

MA: Maximalamplitude

G: exponentielle Reflexion von MA

LY30: Wert der Fibrinolyse nach 30min

Die ermittelten Signifikanzen (p) für die Vergleiche 1-3 sind in Tabelle 6 aufgeführt. Jede Spalte repräsentiert einen Parameter. Die einzelnen Vergleiche (nummeriert, siehe 3.2.7) sind in Zeilen aufgeführt, jeweils ein p-Wert pro Parameter. In grün sind die p-Werte hervorgehoben, welche nach Bonferoni-Korrektur signifikant waren ($p < 0,0166$). Abbildung 5 bis 16 zeigen Box-and-Whisker-Plots für jeden Messparameter.

Tabelle 6: Signifikanzen der Vergleiche (in Grün signifikante Werte mit $p < 0,0166$)

Vergleich Nr.	T4	Htk	PLT	Fib	PT	aPTT	R	K	α	MA	G	LY30
1	<0,001	0,759	0,091	<0,001	0,001	0,617	0,076	0,233	0,437	0,033	0,03	0,42
2	0,001	0,018	0,094	0,061	0,732	0,801	0,012	0,015	0,023	0,91	0,82	0,112
3	0,016	0,061	0,076	<0,001	0,001	0,934	0,657	0,08	0,035	0,009	0,009	0,067

Nr.: Nummer

T4: Thyroxin

Htk: Hämatokrit

PLT: Thrombozyten

Fib: Fibrinogen

PT: Prothrombinzeit

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

R: Reaktionszeit

K: K-Zeit

α : Winkel α

MA: Maximalamplitude

G: exponentielle Reflexion von MA

LY30: Wert der Fibrinolyse nach 30min

Vergleich Nr. 1: Hyperthyreote Katzen vor Therapie versus Kontrollgruppe

Vergleich Nr. 2: Hyperthyreote Katzen vor Therapie versus nach Therapie

Vergleich Nr. 3: Hyperthyreote Katzen nach Therapie versus Kontrollgruppe

Box plot showing T4 levels (µg/dl) for Control and Hyperthyroid groups, comparing 'T4 vor Therapie' (before therapy) and 'T4 nach Therapie' (after therapy).

The y-axis represents T4 (µg/dl) ranging from 0 to 40. The x-axis shows two groups: Kontrolle (Control) and Hyperthyreot (Hyperthyroid).

Legend:

- T4 vor Therapie (Teal box)
- T4 nach Therapie (Orange box)

Statistical significance (p-values):

- Comparison between groups before therapy: $p < 0,001$
- Comparison between groups after therapy: $p = 0,017$
- Within-group comparison for Hyperthyroid group: $p = 0,001$

Group	T4 vor Therapie (µg/dl)	T4 nach Therapie (µg/dl)
Kontrolle	Median ~2.5, IQR ~1.5-3.0	Median ~2.5, IQR ~1.5-3.0
Hyperthyreot	Median ~18.5, IQR ~11-24	Median ~1.5, IQR ~1-2.5

Der Hämatokrit der hyperthyreoten Katzen lag vor und nach Therapie bei einem Median von 0,39 l/l bzw. 0,36 l/l mit Verteilungsbreiten von 0,29 - 0,46 l/l und 0,34 - 0,40 l/l. Der Hämatokrit der Kontrollgruppe lag im Median bei 0,385 l/l (0,32 - 0,42 l/l). Kein Vergleich unter den Gruppen konnte eine Signifikanz erbringen, wobei der Vergleich vor der Therapie mit nach der Therapie nur geringgradig über dem Signifikanzniveau lag ($p = 0,018$).

Der Hämatokrit der hyperthyreoten Katzen lag vor und nach Therapie bei einem Median von 0,39 l/l bzw. 0,36 l/l mit Verteilungsbreiten von 0,29 - 0,46 l/l und 0,34 - 0,40 l/l. Der Hämatokrit der Kontrollgruppe lag im Median bei 0,385 l/l (0,32 - 0,42 l/l). Kein Vergleich unter den Gruppen konnte eine Signifikanz erbringen, wobei der Vergleich vor der Therapie mit nach der Therapie nur geringgradig über dem Signifikanzniveau lag ($p = 0,018$).

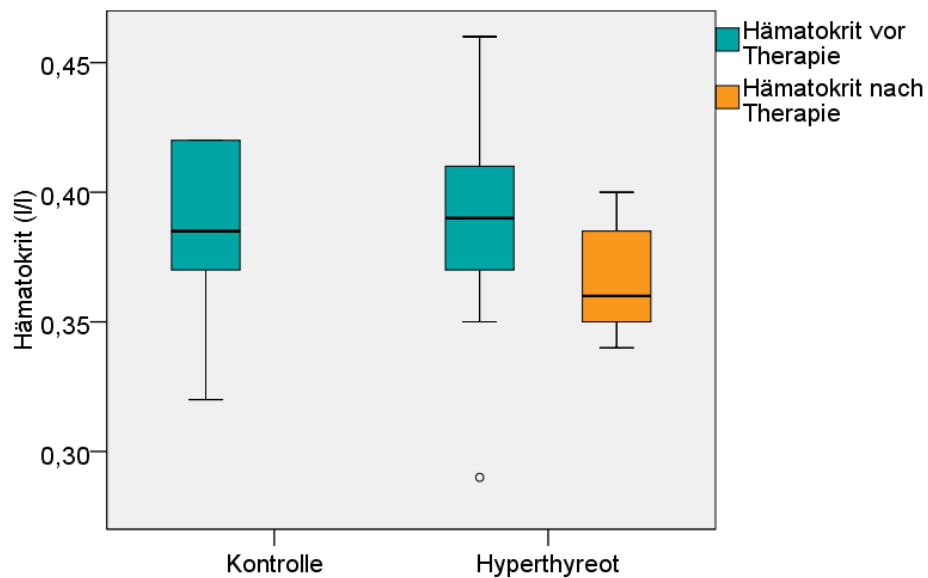


Abbildung 6: Box-and-Whisker-Plot für **Hämatokrit** der Kontrollgruppe und der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie (Kreis = Ausreißer)

Der Vergleich der Thrombozytenzahlen untereinander zeigte keine signifikanten Unterschiede. Der Median der Thrombozytenzahl war vor Therapie $357 \times 10^9/l$ ($185 - 581 \times 10^9/l$), nach Therapie $442 \times 10^9/l$ ($118 - 778 \times 10^9/l$) und bei der Kontrollgruppe $276 \times 10^9/l$ ($148 - 531 \times 10^9/l$).

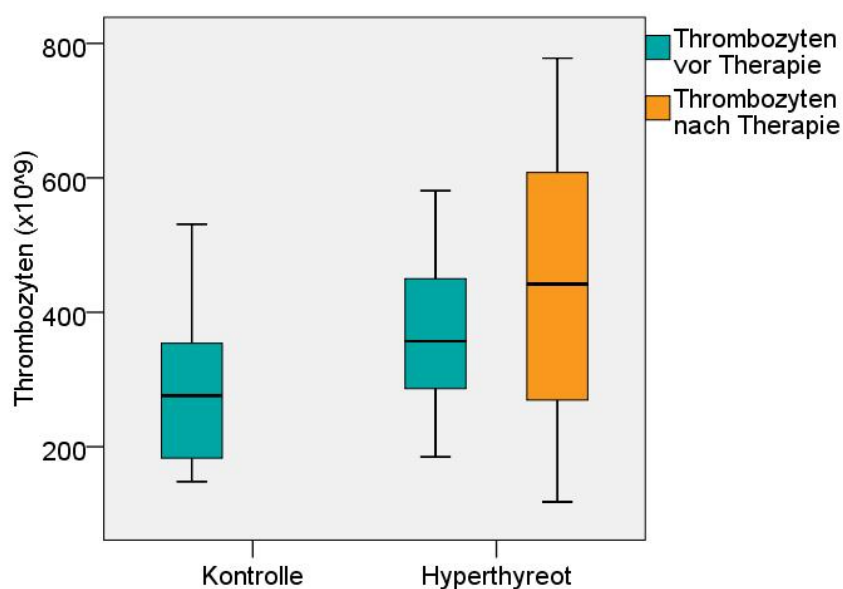


Abbildung 7: Box-and-Whisker-Plot für die **Thrombozytenzahl** der Kontrollgruppe und der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie

Die Fibrinogenkonzentration im Blut der hyperthyreoten Katzen vor Therapie reichte von 1,6 g/l bis 5,5 g/l mit einem Median von 2,6 g/l. Nach Therapie war der Median des Fibrinogenwerts 2,5 g/l mit einer Verteilungsbreite von 1,8 bis 4,6 g/l. Die Kontrollgruppe hatte im Median Fibrinogenwerte von 1,4 g/l (1,2 - 3,1 g/l). Die hyperthyreoten Katzen zeigten vor Therapie ein signifikant höheres Fibrinogen als die Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Der Vergleich der Katzen vor und nach Therapie erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigten die hyperthyreoten Katzen nach Therapie weiterhin signifikant höhere Fibrinogenwerte ($p < 0,001$).

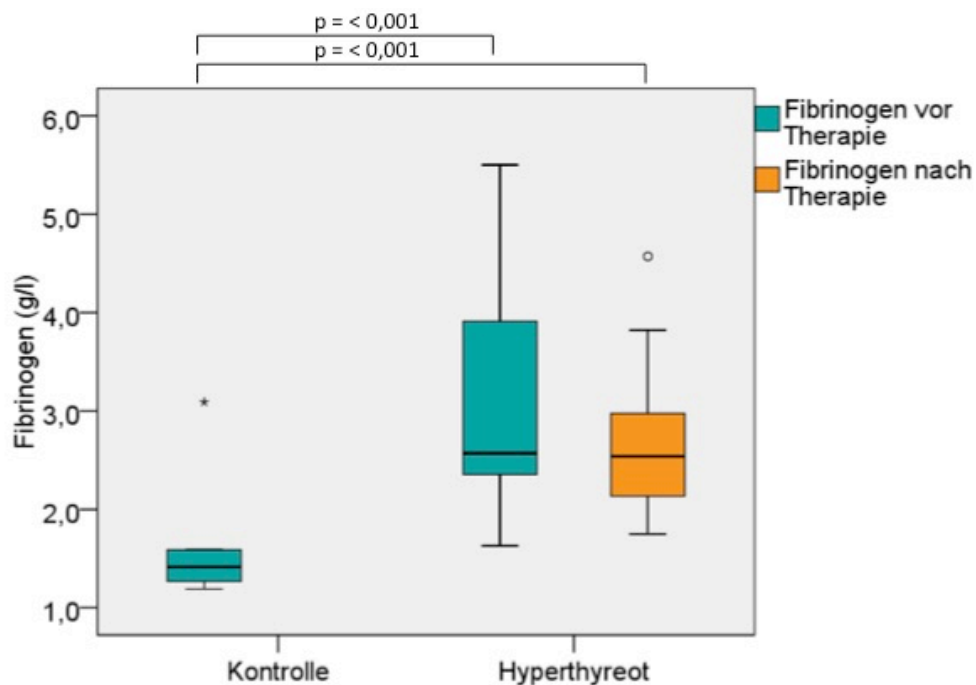


Abbildung 8: Box-and-Whisker-Plot für **Fibrinogen** der Kontrollgruppe und der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie (Kreis = Ausreißer, Stern = Extrem)

Die PT der hyperthyreoten Katzen war vor Therapie im Median 10,1 sec (9,4 - 10,9 sec). Diese Zeiten waren signifikant kürzer als die der Kontrollgruppe mit einem Median von 11,0 sec (10,1 - 11,3 sec; $p = 0,001$). Auch der Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und den Katzen nach Therapie (Median 10,2 sec; Range 9,6 - 10,5 sec) zeigte Unterschiede, denn die PT der hyperthyreoten Katzen war 14 Tage nach Therapie weiterhin signifikant kürzer als bei der Kontrollgruppe ($p = 0,001$). Der Vergleich der Katzen vor zu nach der Therapie ergab keine Signifikanz.

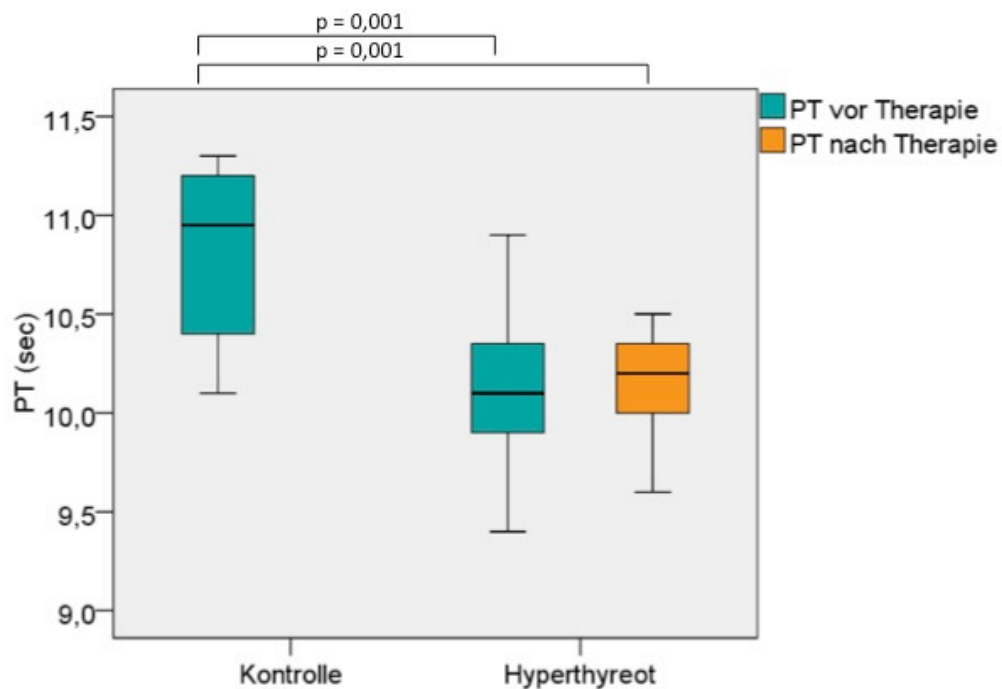


Abbildung 9: Box-and-Whisker-Plot für die **PT** der Kontrollgruppe und der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie

Die aPTT konnte genauso wie die Thrombozyten bei keinem Vergleich einen signifikanten Unterschied aufzeigen (siehe Tabelle 6). Die aPTT-Werte der Kontrollgruppe hatten einen Median von 12,3 sec und reichten von 9,5 bis 16,4 sec. Die aPTT der hyperthyreoten Katzen lag vor Therapie im Median bei 11,9 sec, nach Therapie bei 12,3 sec (Range 10,6 - 30 sec und 10 - 25,3 sec).

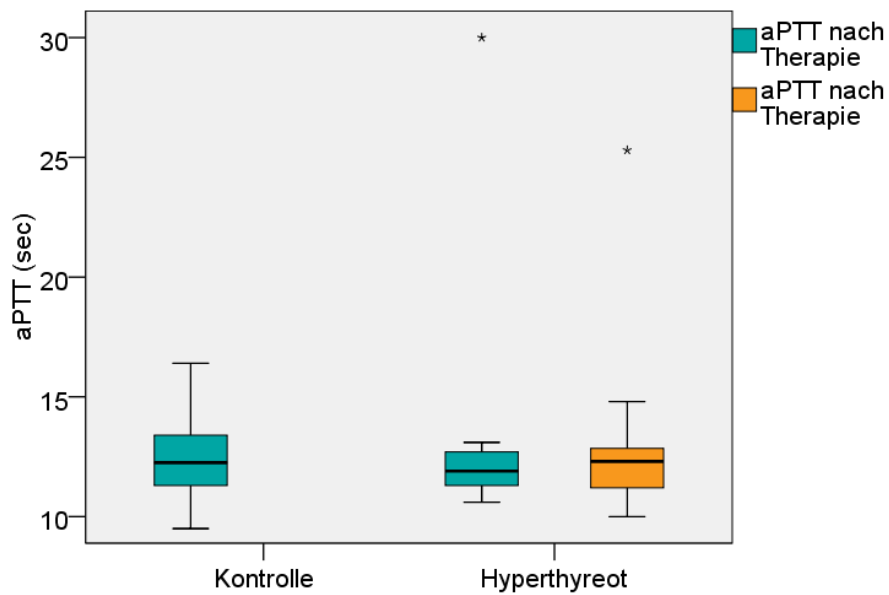


Abbildung 10: Box-and-Whisker-Plot für die **aPTT** der Kontrollgruppe und der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie (Stern = Extrem)

Die TEG-Variable R lag bei den hyperthyreoten Katzen vor Therapie im Median bei 17,0 min (6,4 bis 35,6 min), nach Therapie war der Median der R- Zeit 9,7 min (4,0 bis 19,2 min), was signifikant kürzer war ($p = 0,012$). Die Kontrollgruppe zeigte im Median eine R-Zeit von 12,1 min (6,1 - 17,7) und damit keine signifikanten Unterschiede zu den hyperthyreoten Katzen vor oder nach Therapie.

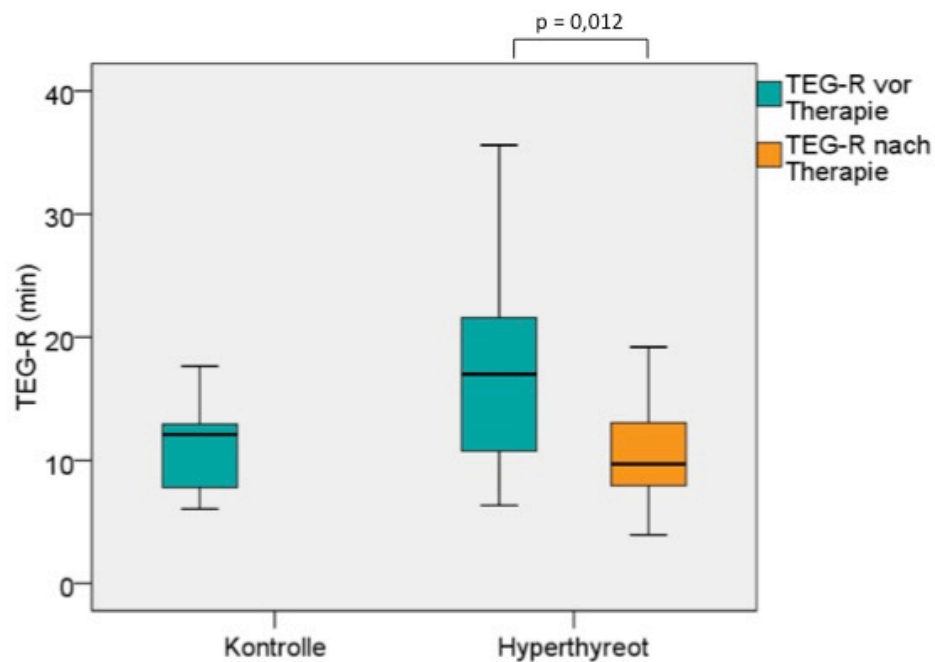


Abbildung 11: Box-and-Whisker-Plot für **TEG R** der Kontrollgruppe und der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie

Die K-Zeit lag bei den hyperthyreoten Katzen vor Therapie im Median bei 8,0 min (2,1 - 20,5 min). Nach Radiojodtherapie war eine signifikante Verkürzung der K-Zeit im Vergleich zur Voruntersuchung nachweisbar mit einem Median von 3,9 min (1,5 - 8,5 min; $p = 0,015$). Die Kontrollgruppe wies im Median eine K-Zeit von 5,1 min (2,8 bis 15,6 min) auf und unterschied sich nicht signifikant von den anderen Gruppen.

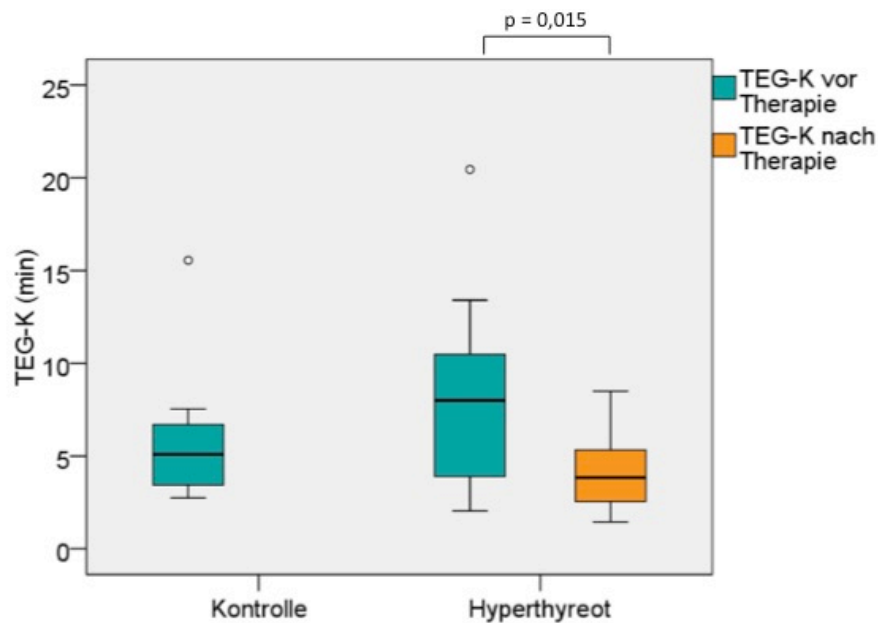


Abbildung 12: Box-and-Whisker-Plot für **TEG K** der Kontrollgruppe und der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie (Kreis = Ausreißer)

Der TEG-Winkel alpha zeigte in der Kontrollgruppe einen Median von $34,4^\circ$. Bei den Erkrankten vor der Therapie ergab sich ein medianer Winkel von $25,7^\circ$, nach Therapie von $46,4^\circ$. Die Verteilungsbreiten dazu betrugen $16,12 - 53,2^\circ$, $10,8 - 61,3$ bzw. $26,0 - 72,3^\circ$. Kein Vergleich war signifikant.

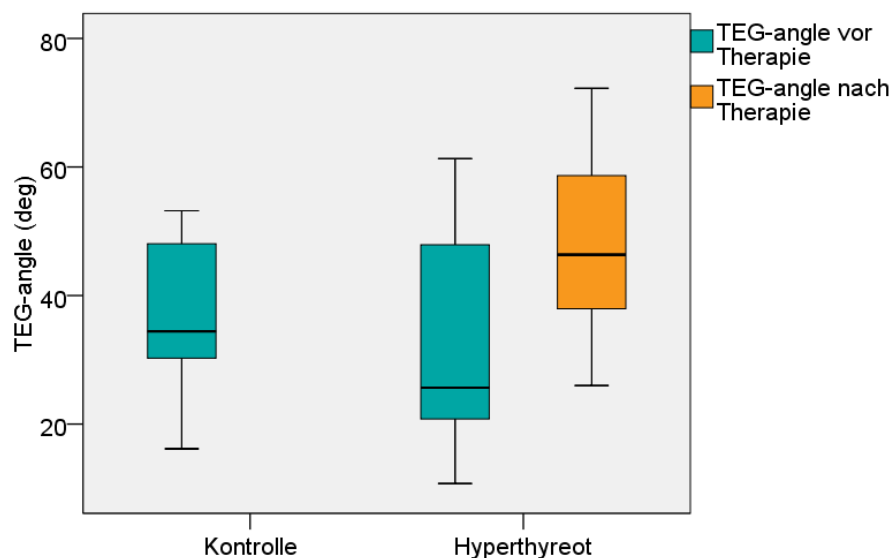


Abbildung 13: Box-and-Whisker-Plot für **TEG α** der Kontrollgruppe und der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie

Hyperthyreote Katzen hatten vor Therapie im Median eine MA von 44,5 mm (30,3 - 72,0). Nach Therapie wiesen sie eine mediane MA von 47,5 mm (35,1 - 60,1) auf, was signifikant höher als die MA der Kontrollgruppe von 35,8 mm (29,2 - 58,1; $p = 0,009$) war.

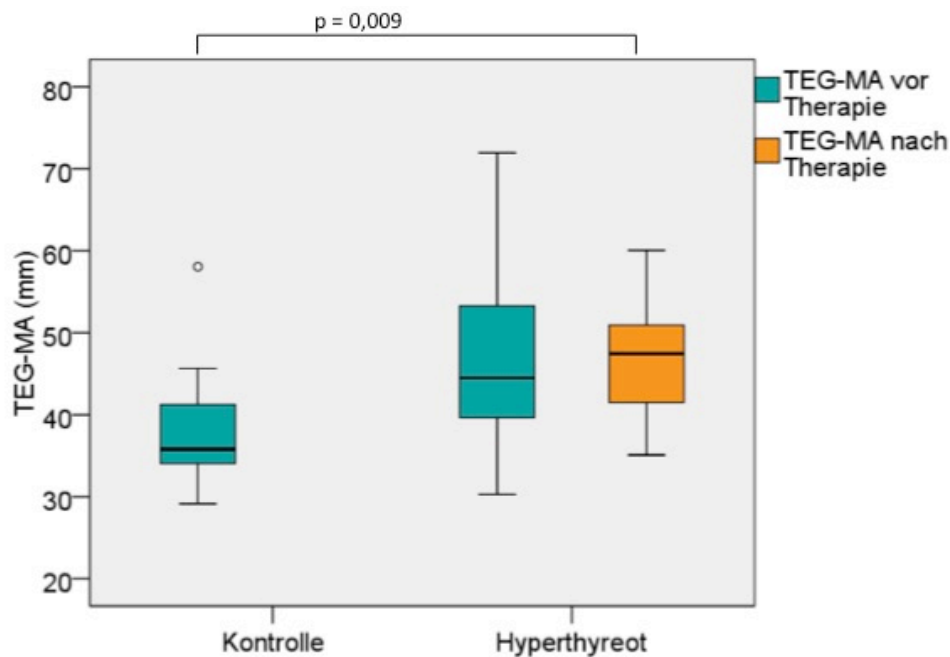


Abbildung 14: Box-and-Whisker-Plot für **TEG MA** der Kontrollgruppe und der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie (Kreis = Ausreißer)

Für den Parameter G ergab sich vor der Therapie bei den hyperthyreoten Katzen ein Median von 4,0 kd/sec mit einer Verteilungsbreite von 2,2 bis 12,9 kd/sec. Nach Therapie traten Werte zwischen 2,8 und 7,6 kd/sec auf (Median 4,5 kd/sec). Die Kontrollgruppe wies einen medianen G-Wert von 2,8 kd/sec auf (2,1 - 7,0 kd/sec), was signifikant niedriger war als der G-Wert der hyperthyreoten Katzen 14 Tage nach Radiojodtherapie ($p = 0,009$).

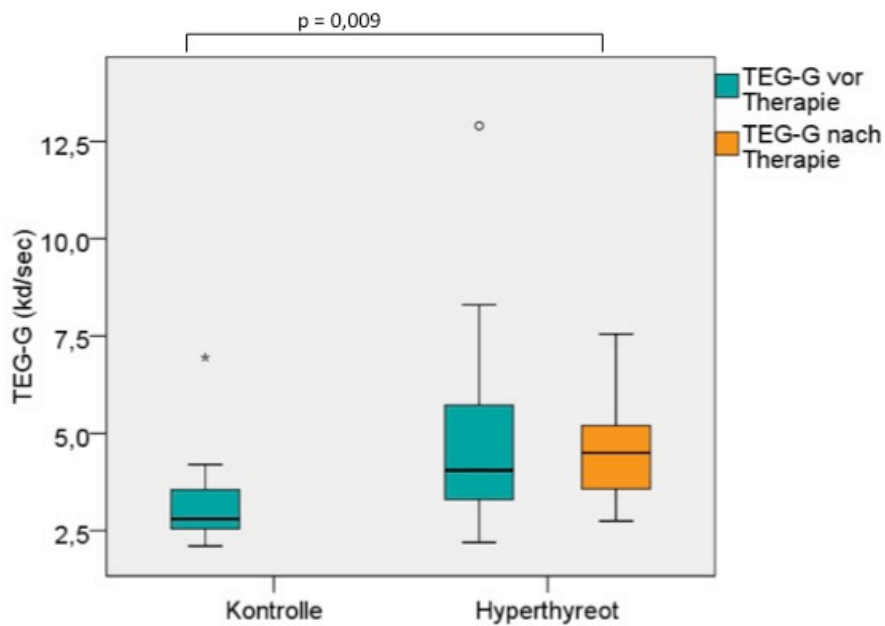


Abbildung 15: Box-and-Whisker-Plot für **TEG G** der Kontrollgruppe und der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie (Kreis = Ausreißer, Stern = Extrem)

Der Fibrinolyseparameter LY30 lag im Median bei den hyperthyreoten Katzen vor Therapie bei 1,0 % (0 - 56,8 %), nach Therapie bei 9,6 % (1 - 52,6 %). Der Median der Kontrollgruppe war 4,0 % mit einer Verteilungsbreite von 0 - 13,6 %.

Kein Vergleich unter den Gruppen stellte sich als signifikant heraus.

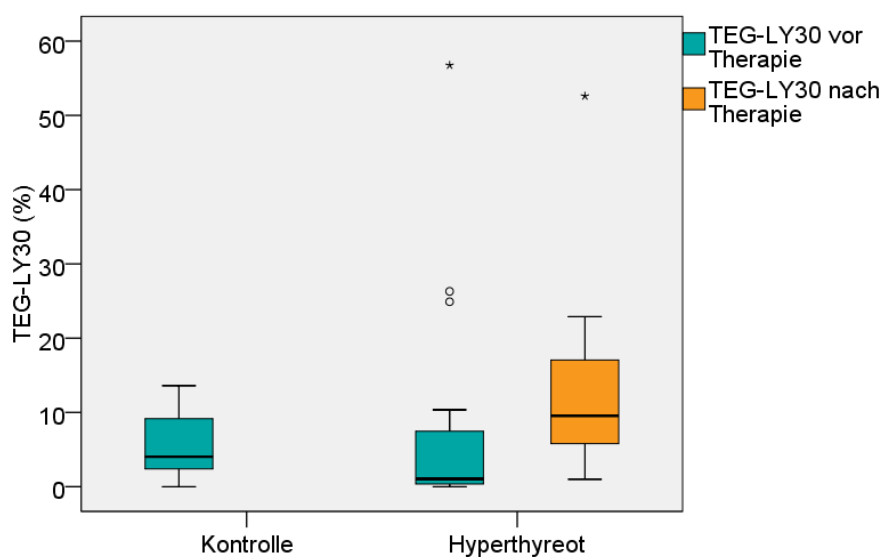


Abbildung 16: Box-and-Whisker-Plot für **TEG LY30** der Kontrollgruppe und der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie (Kreis = Ausreißer, Stern = Extrem)

Die Ergebnisse der Power-Analyse sind analog zu Tabelle 6 (Signifikanzen unter den Vergleichen) in Tabelle 7 aufgeführt. Dargestellt in Zeilen sind die verschiedenen Vergleiche (1 bis 3), die Spalten repräsentieren die Messparameter. Eine Power-Analyse wurde nur durchgeführt, wenn die Vergleiche nicht signifikant waren, weshalb manche Felder frei bleiben. In der ersten Zeile jedes Feldes ist die Power des Vergleichs aufgeführt, darunter die Anzahl an Katzen, die nötig wären, um eine Power von 0,8 zu erreichen. In Grün hervorgehoben sind die Vergleiche, bei denen die gewünschte Power von 0,8 überschritten wurde, bzw. bei denen die Zahl der benötigten Katzen für eine Power von 0,8 unter der tatsächlich gemessenen Katzenanzahl liegt.

Tabelle 7: Ergebnis der Power-Analyse bei nicht signifikanten Vergleichen; in jedem Feld in der oberen Zeile die Power des Vergleichs, in der unteren Zeile die Anzahl der Katzen, die nötig wären, um eine Power von 0,8 zu erreichen; in grün Vergleiche mit ausreichender Power/Anzahl an Katzen

Vergleich Nr.	T4	Htk	PLT	Fib	PT	aPTT	R	K	α	MA	G	LY30
1		0,30 90	0,41 62			0,07 1144	0,55 44	0,12 152	0,085 602	0,53 46	0,43 60	0,11 358
2		0,96 19	0,58 50	0,876 25	0,08 909	0,06 2519			0,97 17	0,05 2517690	0,1 530	0,4 78
3		0,05 5992	0,55 44			0,07 1026	0,09 532	0,34 78	0,61 40			0,44 58

Nr.: Nummer

T4: Thyroxin

Htk: Hämatokrit

PLT: Thrombozyten

Fib: Fibrinogen

PT: Prothrombinzeit

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

R: Reaktionszeit

K: K-Zeit

α : Winkel α

MA: Maximalamplitude

G: exponentielle Reflexion von MA

LY30: Wert der Fibrinolyse nach 30min

Vergleich Nr. 1: Hyperthyreote Katzen vor Therapie versus Kontrollgruppe

Vergleich Nr. 2: Hyperthyreote Katzen vor Therapie versus nach Therapie

Vergleich Nr. 3: Hyperthyreote Katzen nach Therapie versus Kontrollgruppe

5 Diskussion

5.1 Vergleichbarkeit der TEG

5.1.1 Eingeschlossene Katzen

Das herangezogene Patientengut deckte sich hinsichtlich Rasse- und Geschlechtsverteilung gut mit der in Deutschland vorkommenden Verteilung (Kraft and Danckert 1999), bzw. mit einer Katzenpopulation ≥ 8 Jahre in Süddeutschland (Köhler et al. 2016). Beide Arbeiten beschreiben einen geringgradig höheren Anteil von männlichen Tieren, und einen Anteil von Europäisch Kurz- (und Lang-) haarkatzen von ca. 80-85%, was gut zur vorliegenden Studienpopulation passte. Das mediane Alter von 10 Jahren der vorliegenden Katzensgruppe war jedoch vergleichsweise hoch im Gegensatz zur Gesamtkatzenpopulation und die Verteilungsbreite von 7-10 Jahren zeigte, dass junge Katzen nicht repräsentiert waren. Dies erklärt sich damit, dass viele hyperthyreote Katzen eingeschlossen wurden. Der höhere Altersdurchschnitt von hyperthyreoten Katzen, wie er oft dokumentiert ist (Peterson et al. 1983; Broussard et al. 1995), führte deshalb zu einem hohen Anteil älterer Katzen auch für die vorliegenden Untersuchungen. Allerdings ist nicht zu erwarten, dass dies Einfluss auf die Bewertung der Messwiederholbarkeit hatte, da immer ein und dieselbe Blutprobe für beide Messungen verwendet wurde. Individuelle Unterschiede bei den Katzen sollten somit auch keinen Einfluss auf die Wiederholbarkeit haben (intra-assay Wiederholbarkeit).

5.1.2 Methodik der Thrombelastographie

Die TEG wurden aus mit Zitrat antikoagulierte Nativblut erstellt. Obwohl die Thrombelastographie ursprünglich ein bed-side Verfahren ist und ohne Antikoagulanzen etabliert wurde, stellt aus Praktikabilitätsgründen die Verwendung von Natriumzitrat als Antikoagulanzen eine gängige und evaluierte Alternative dar. Nicht antikoagulierte Vollblut müsste innerhalb weniger Minuten gemessen werden, was in der täglichen Klinikroutine unmöglich ist. Die Messung von Nativblut entspricht am ehesten der physiologischen Hämostase und wird deshalb als Referenzmethode in der Humanmedizin benutzt (Mallett and Cox 1992). Verglichen damit liefern mit Zitrat versetzte und vor der Messung rekalkifizierte Proben

Messwerte, die eine Tendenz zur Hyperkoagulabilität haben (Chandler 1995; Camenzind et al. 2000; Zambruni et al. 2004; Wasowicz et al. 2008).

In Hinblick auf die Ruhezeit des Zitratbluts von der Entnahme bis zur Messung gibt es ebenfalls humanmedizinische Untersuchungen. Lässt man das entnommene Zitratblut bei Raumtemperatur ruhen, verändern sich die Messwerte zunächst deutlich, bleiben dann aber ab 30 min (Zambruni et al. 2004) bzw. 60 min (Camenzind et al. 2000) nach Entnahme bis zu 2 h (Bowbrick et al. 2000; Zambruni et al. 2004) bzw. 8 h (Camenzind et al. 2000) stabil. Die Zeitspanne zwischen 30 und 120 min wird als bestmöglicher Messzeitpunkt angesehen (Vig et al. 2001).

Auch im veterinärmedizinischen Bereich, speziell beim Hund, werden solche Vergleiche angestellt, es wird ein genereller Unterschied von nativen Proben zu den mit Zitrat versetzten postuliert (Wiinberg et al. 2005; Flint et al. 2012). Die Werte antikoagulierter Proben weisen auf Hyperkoagulabilität hin, vor allem nach 120 min (Wiinberg et al. 2005). Im Gegensatz dazu konnte an anderer Stelle für den Hund kein signifikanter Effekt des Antikoagulanz gefunden werden, weder nach 30 min noch nach 120 min (Bauer et al. 2009). Je nach Quelle scheint der optimale Messzeitpunkt mit antikoagulierte Blut deshalb unklar, die in dieser Dissertation angewendete Zeit von 60 min fällt aber in alle Empfehlungen. Thrombelastographie bei der Katze ist nur für mit Zitrat antikoagulierte Vollblut und nur für 30 min (bzw. bis 40 min) ruhende Proben beschrieben (Marschner et al. 2010; Banerjee et al. 2011; Blois et al. 2012; Hall et al. 2012). In Hinblick auf die bessere Vergleichbarkeit der für diese Dissertation erhobenen Daten mit den publizierten Werten wäre eine Ruhezeit von 30 Minuten von Vorteil gewesen. In der Klinik sind aber 60 min als Routine-Ruhezeit etabliert, und wurden deshalb für einen optimaleren Messvorgang im Klinikalltag beibehalten. Außerdem sind 60 min eine bei Hunden und Menschen gängige Ruhezeit. Zudem misst eine neuere Evaluation von TEG-Referenzwerten bei der Katze auch erst nach 60 min (Engelen 2016).

Außer der höheren Praktikabilität beim Messen der TEG mit antikoagulierte Vollblut bietet Zitratblut noch den Vorteil einer niedrigeren inter-individuellen Variabilität der Ergebnisse (Bauer et al. 2009) und reduziert somit die Streuung um den Mittelwert bei Messung verschiedener Individuen, was absolut wünschenswert ist.

Es wurde Zitratvollblut und nicht Zitratplasma verwendet, da auch die zellulären Bestandteile des Blutes an der Gerinnungskaskade beteiligt sind (vor allem die

Thrombozyten) und so für den Gesamtgerinnungsprozess repräsentativere Ergebnisse erreicht werden können.

Die Frage, ob Aktivatoren zur Thrombelastographie bei der Katze hinzugefügt werden sollten oder nicht, wird stark diskutiert. Die Humanmedizin verwendet häufig Aktivatoren, da durch sie eine kürzere Probenlaufzeit und stabilere Ergebnisse erreicht werden können (Vig et al. 2001). Verschiedene Untersuchungen bei der Katze führten zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen. Thrombelastographie aus Zitratblut ohne Aktivatoren scheint höhere CVs zu ergeben, als beim Einsatz von Kaolin oder TF. Kaolin kann hier die besten CVs erbringen (Marschner et al. 2010). Allerdings zeigt sich in einer anderen Untersuchung die MA bei mit Kaolin versetzten Proben als signifikant höher verglichen mit nativer oder TF-aktivierter Thrombelastographie (Banerjee et al. 2011). Kaolin erbringt auch die höchste Variabilität im Parameter R (Banerjee et al. 2011). Ansonsten können keine signifikanten Unterschiede in den Parametern bei den verschiedenen Arten der Aktivierung festgestellt werden. Somit bieten Aktivatoren keinen Vorteil. Unklar ist auch, welche Auswirkungen Aktivatoren auf pathologische Zustände der Hämostase haben, sie evt. sogar maskieren können (Donahue and Otto 2005).

Aufgrund der dünnen Studienlage bei der Thrombelastographie der Katze ist keine einheitliche Methode zu finden. Einig sind sich aber alle Autoren, dass verschiedene Methoden untereinander nicht oder nur schwer verglichen werden können, und die Anwendung von ein und demselben Verfahren innerhalb eines Labors/einer Klinik von großer Bedeutung ist. Wünschenswert sind auch laborinterne Referenzintervalle. In Hinblick auf die Methodik der Thrombelastographie ist unklar, ob es sinnvoll war, jeweils einen Messkanal von zwei TEG®-Thrombelastographen (Kanal 2 und Kanal 3) zu verwenden, da hiermit eventuell größere Schwankungen zwischen den Kanälen der Doppelmessungen auftraten, als wenn zwei Kanäle ein und desselben Thrombelastographen verwendet worden wären. Auf der anderen Seite kann die Verwendung zweier Geräte dazu beitragen, einen geräteinternen Bias, also ein Gerät, was in sich zu einem bestimmten Messfehler neigt, zu verringern. Die im Vorfeld der Messungen durchgeführten Level-Tests lieferten immer genau identische Kurven bei beiden Kanälen, weshalb Schwankungen zwischen den Geräten hier unwahrscheinlich sind.

5.1.3 Korrelationsdiagramme, Bland-Altman-Diagramme

Die Korrelationsdiagramme, bei denen die Messwerte aus Kanal 2 und Kanal 3 der Doppelmessungen jeweils auf x- und y-Achse aufgetragen wurden, stellten graphisch dar, wie gut die beiden Messungen korrelieren, bzw. miteinander übereinstimmen. Gewünscht ist, dass alle Messungen sich auf einer Geraden wiederfinden, was bei den sechs TEG-Variablen insgesamt gut bis sehr gut gelungen ist. Dies drückte sich auch numerisch im Korrelationskoeffizienten r aus, welcher möglichst nahe an 1 liegen soll. Ein Korrelationskoeffizient von $> 0,9$ ist dabei als starke Korrelation zu werten, eine zwischen 0,6 und 0,9 als moderat (Indrayan 2013). Damit zeigten die TEG-Variablen R, K, der Winkel α und die Maximalamplitude eine starke Korrelation, die zwei Messungen stimmten sehr gut überein. G und LY30 zeigten eine moderate Korrelation, vor allem LY30 zeigte immer wieder Messungen, die recht weit entfernt waren von der Idealgeraden. Insgesamt korrelierten aber auch die letzten beiden TEG-Parameter miteinander. In Hinblick auf eine gute Wiederholbarkeit wird für die Regressionsgrade eine Winkelhalbierende angestrebt, was bei allen Geraden gut gelungen ist, am wenigsten bei LY30.

Die Bland-Altman-Diagramme können auch bei gut miteinander korrelierten Werten Mittelwertsunterschiede hervorheben. Sichtbar sind hier vor allem systematische Fehler oder Trends in den Messungen, zum Beispiel wenn ein Gerät per se immer höher oder tiefer misst als das andere. Idealerweise finden sich auch hier die Punkte auf einer Linie (hier der Nulllinie) wieder. Ist dies nicht der Fall, sollten möglichst gleich viele Punkte im negativen sowie im positiven Bereich liegen mit einem insgesamt gleichen Abstand zur Nulllinie. Dies wird auch durch den Bias ausgedrückt, der idealerweise bei Null liegen soll. R, K und LY30 zeigten durch ihren im negativen Bereich gelegenen Bias einen insgesamten Trend, dass Kanal 3 immer etwas höher maß als Kanal 2. LY30 zeigte dabei den größten negativen Trend. Der Winkel α , MA und G zeigten dagegen einen positiven Bias. Hier maß Kanal 2 insgesamt etwas höher als Kanal 3. Insgesamt fielen die Trends aber gering aus. Ob die Werte des Bias bei den jeweiligen TEG-Parametern akzeptabel waren, kann nicht anhand des Bland-Altman-Diagramms entschieden werden, denn dieses definiert nur die Übereinstimmung, nicht die akzeptablen Limits (Giavarina 2015). Der Bias gilt als ein numerischer Ausdruck für den Grad der „trueness“, dem Wunsch, dass Messwert und wahrer Wert möglichst dicht beieinander liegen („*Trueness - closeness of*

agreement between the average value obtained from a large series of measurements and the true value of the measurand“ (Tate and Panteghini 2007)). In der vorliegenden Untersuchung wurden zwei Messwerte verglichen, nicht ein Messwert mit einem wahren Wert. Da für die Thrombelastographie an sich kein Goldstandard definiert ist, und für die native Thrombelastographie bei Katzen im Besonderen auch keine Qualitätsrichtlinien über einen erlaubten Bias vorliegen, ist die Bewertung des hier ermittelten Bias nicht möglich. Der für eine Spezies erlaubte Bias für einen Laborparameter kann anhand der biologischen Variation berechnet werden, jedoch wurde diese bisher für TEG-Parameter der Katze nicht ermittelt. Für viele Laborparameter gibt es Angaben zum maximal erwünschten Bias (Westgard), die TEG-Parameter sind dort aber nicht aufgeführt.

5.1.4 Variationskoeffizient CV

Als statistische Kenngröße bietet der CV eine Normierung der Varianz und ist unabhängig von der Maßeinheit der statistischen Variable. Das heißt, man erhält eine Aussage über die Streuung des statistischen Datenmaterials in Form von Prozent. Ziel ist ein möglichst geringer CV, allerdings existiert derzeit für die Thrombelastographie keine Obergrenze, ab der das Meßverfahren/der Messwert als ungenügend definiert ist. Der Vergleich mit der in der Literatur publizierten Variationskoeffizienten ist demnach essentiell.

Es existieren Variationskoeffizienten aus verschiedenen Fragestellungen. In der Methodenvvalidierung wird in der Regel die analytische Variation untersucht, die die Präzision in Serie (intra-assay CV) und von Serie zu Serie umfasst (inter-assay CV). In Studien, die Thrombelastographie aus Vollblut evaluieren, ist die Bestimmung des intra-assay CV - so wie auch hier durchgeführt - nur mittels Doppelmessung einer Probe möglich, da aufgrund der langen Messdauer sonst eine Variation durch einen Lagerungseffekt hinzukommen würde. Aufgrund der Instabilität von Vollblut bei längerer Lagerung ist die Bestimmung des inter-assay CVs für die Thrombelastographie nicht möglich und wurde aus diesem Grund hier und auch in der Literatur nicht durchgeführt.

Für die Interpretation von Messergebnissen von Patienten ist zudem die biologische Variation von Interesse, die die intraindividuelle Variation und die interindividuelle Variation umfasst. Diese Fragestellungen waren jedoch nicht Ziel dieser Studie und

wurden bisher in der Veterinärmedizin nach Kenntnis der Autorin für das TEG® nur beim Hund (Wiinberg et al. 2007) untersucht. Beim Hund erfolgte dies jedoch nicht aus Vollblut, sondern aus Zitratplasma und nur für die TEG-Parameter R, den Winkel α und MA. Die Kenntnis der biologischen Variation ermöglicht jedoch die Berechnung von Qualitätsstandards, d.h. dem erlaubten Gesamtfehler (allowable total error - TEa) oder dem erlaubten maximalen Variationskoeffizienten (CV_{max}). Idealerweise sollte der intra-assay CV einer Methode unter CV_{max} für diese Spezies und Methode liegen. Für die Katze existieren derzeit solche Qualitätsstandards nicht, jedoch wurden hier die für den Hund erhobenen Qualitätsstandards zur Bewertung zugrunde gelegt (Tabelle 8).

Als Bioassay hat die Thrombelastographie auch in der Humanmedizin generell im Vergleich zu anderen labordiagnostischen Tests einen relativ hohen CV (Ranjit et al. 2015). Dieser wird dem Verfahren häufig als Nachteil angelastet, ebenso wie die Uneinheitlichkeit der Methodik (Chen and Teruya 2009). Ein hoher CV hat einen signifikanten Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Ranjit et al. 2015). Es liegen Daten der Humanmedizin vor (siehe auch Tabelle 8), die den intra-assay CV von mit Zitratvollblut durchgeführter Thrombelastographie beschreiben. Hierfür wurde Blut von 19 Patienten verwendet und mit Kaolin aktiviert (Ranjit et al. 2015). Der CV für R ist deutlich höher als der CV_{max} einer Arbeit mit Hunden (Wiinberg et al. 2007), CV für MA dafür niedriger. Eine Arbeit, die ohne Aktivatoren misst, konnte insgesamt niedrigere CVs erreichen als Ranjit, hier sind die CV für den Winkel α und für MA niedriger als der CV_{max} von Wiinberg (Vig et al. 2001). Verglichen mit den eigenen Daten zeigte sich der CV für R bei den eigenen Daten niedriger als in der Humanmedizin, CV für K und den Winkel α der eigenen Daten lag zwischen den beiden Studien beim Mensch. CV für MA war in der Humanmedizin besser als bei der vorliegenden Dissertation.

Für die Spezies Hund stehen ebenfalls einige publizierte Werte für CV in der Thrombelastographie zur Verfügung (siehe Tabelle 8). Ein Autor erstellte aus verschiedenen CVs (within-dog CV, between-dog CV, analytischer CV) den CV_{max} als Qualitätsstandard für Thrombelastographie beim Hund und beschreibt seine Ergebnisse als „desirable analytical imprecision“, also eine Imprecision, die niedrig genug, ja sogar wünschenswert ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Bei der Erstellung von thrombelastographischen Referenzwerten für Hunde wurden ebenfalls CVs ermittelt. Es wurde Zitratvollblut von 56 gesunden Hunden verwendet und mit Kaolin aktiviert (Bauer et al. 2009). Die CVs liegen alle unter dem bei Wiinberg geforderten CV_{max} und sind deshalb als gute Daten zu werten. Verglichen damit zeigten sich bei den eigenen Daten höhere CVs für R, den Winkel α und MA. Einzig CV für K fiel bei den eigenen Untersuchungen niedriger aus, hierfür ist allerdings zur Einordnung auch kein CV_{max} bei Wiinberg beschrieben. Unter Einsatz von 18 gesunden Hunden wurden ebenfalls Daten für den CV mit dem Aktivator TF aus Zitrat versetztem Vollblut gewonnen. Die Daten aus einer Analyse nach 30 min und einer nach 120 min werden zusammen genommen zu einem Durchschnitts-CV (Wiinberg et al. 2005). Auch hierbei fielen die Daten, inklusive CV für K besser aus als die eigenen und lagen unter dem CV_{max} . Zitratvollblut 40 gesunder Hunde, aktiviert mit Kaolin zeigt ähnliche Ergebnisse, wenn auch hier CV für MA schlechter als bei den eigenen Daten ausfiel und nicht unter CV_{max} lag (Flint et al. 2012).

Wie schon oben erwähnt, existieren für die Katze keinerlei Qualitätsstandards wie der CV_{max} , unter dem alle ermittelten anderen CVs liegen sollen. Deshalb wurde der für Hunde ermittelte CV_{max} (Wiinberg et al. 2007) als Qualitätsstandard für die Beurteilung auch bei der Katze zugrunde gelegt. Für Katzen existieren nur wenige Arbeiten, die intra-assay Variationskoeffizienten für TEG-Variablen beinhalten und mit denen man die eigenen Daten vergleichen kann; diese sind in Tabelle 8 aufgeführt. Eine Arbeit misst für jeden Parameter zwei TEG aus demselben Zitratvollblut-Röhrchen, was genau dem in dieser Dissertation durchgeführten Vergleich entspricht (Marschner et al. 2010). Diese publizierten Daten für native TEG gleichen den eigenen Daten (siehe Tabelle 8), allerdings erreichen die CVs von Marschner alle den Anspruch $CV \leq CV_{max}$, was die vorliegende Dissertationsarbeit und auch einige andere Studien, die TEG aus Nativblut messen, nicht schaffen. Dennoch sind auch die eigenen Daten nicht weit von CV_{max} entfernt. Die Daten von Marschner zeigen auch, dass sich mit Aktivator anscheinend eine bessere Wiederholbarkeit erreichen lässt als ohne, wobei Kaolin die geringeren CVs und somit besseren Ergebnisse liefert als TF (Marschner et al. 2010). Die eigenen Daten ergaben ein deutlich besseres Ergebnis hinsichtlich des Parameters LY30, allerdings ist auch ein CV von über 70% (eigene Daten) als unzureichende Wiederholbarkeit eines intra-assay Vergleichs zu werten. Eine andere Arbeit gibt als intra-assay CV für

eine native Thrombelastographie aus Zitratvollblut deutlich höhere Werte an, diese liegen auch weit entfernt von CV_{max} . Die Werte für den Winkel α , MA und G werden als „niedrige intra-assay Variationskoeffizienzen“ betitelt und als „akzeptable Präzision“ des Tests bei Katzen angesehen (Çöl et al. 2013). Verglichen mit diesen Werten, die mit derselben Methodik wie die eigenen Werte ermittelt wurden, waren die eigenen CVs deutlich geringer. Die Erstellung von orientierenden Referenzwerten für die Thrombelastographie bei Katzen (Engelen 2016) ergab mit der vorliegenden Dissertation vergleichbare Werte, wobei der CV für K bei Engelen niedriger war. Dafür ergaben sich bei den eigenen Daten geringere CVs für R, den Winkel α und MA. Sowohl die Daten von Engelen als auch die eigenen lagen allerdings über dem für Hunde errechneten CV_{max} für die jeweiligen TEG-Parameter. Die Methodik zur Durchführung der TEG von Engelen ist dieselbe wie in dieser Dissertation.

So wie auch in dieser Dissertation, haben Studien in der Humanmedizin gezeigt, dass die erwünschte Präzision ($CV < CV_{max}$) für Gerinnungstests schwer zu erreichen ist (Costongs et al. 1985; Chambless et al. 1992; Horsti et al. 2005).

Insgesamt ergibt der Vergleich der veröffentlichten Variationskoeffizienten für den intra-assay Vergleich von TEG-Variablen einen zufriedenstellenden Test, wenn der $CV < 20\%$ ist. Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Werte lagen somit außer für LY30 in einem zufriedenstellenden Bereich, was die Methodik geeignet zur Erhebung weiterer klinischer Daten macht. Allerdings kann kein CV dieser Dissertation die Forderung nach $CV \leq CV_{max}$ nach Wiinberg erfüllen. Dieser Qualitätsstandard ist jedoch für Hunde ermittelt, es ist fraglich, ob Katzen überhaupt einen so niedrigen CV_{max} erreichen können. Dazu sind weitere Studien vonnöten. LY30 ergab hier und teilweise auch in den anderen Studien für die Katze sehr schlechte Ergebnisse hinsichtlich des intra-assay CVs und ist damit als bei dieser Spezies fraglich zu interpretierender Parameter zu werten.

Außer bei drei Studien mit Katzen (Marschner et al. 2010; Çöl et al. 2013; Engelen 2016) sind fast alle CVs, besonders die humanmedizinischen und die mit Hunden, an aktivierter Thrombelastographie erhoben. Aktivatoren scheinen einen positiven Einfluss auf die Wiederholbarkeit im Sinne eines niedrigen CV zu haben. Interessant wäre deshalb auch für die vorliegende Arbeit die Erstellung von CVs mit Aktivatoren gewesen. Die nativen Messwerte mit ihrem im Literaturvergleich akzeptablen intra-assay CVs erfüllten allerdings ebenso die Anforderung an ein Messverfahren.

Tabelle 8: CVs für TEG-Variablen aus Doppelmessungen gesunder Probanden (Zitratvollblut); in grün sind CVs hervorgehoben, die niedriger als CV_{max} sind

	Studie	Aktivator	CV R (%)	CV K (%)	CV α (%)	CV MA (%)	CV LY30/60 (%)
Mensch	Ranjit 2015 19 Patienten	Kaolin	21,8	18,4	10,4	5,5	k.a.
	Vig 2001 10 Patienten	nativ	13,0	14,0	4,4	5,0	k.a.
Hund	Wiinberg 2005 18 Hunde	TF	6,46	15,7	7,86	4,3	k.a.
	Bauer 2009 6 Hunde	Kaolin	7,6	17,7	7,4	2,9	k.a.
	Flint 2012 5 Proben	Kaolin	7,6	12,3	3,0	9,0	k.a.
Katze	Marschner 2010 15 Katzen	nativ	9,96	15,04	7,76	4,09	193,93
		Kaolin	6,42	14,8	3,65	2,86	17,54
		TF	8,29	11,34	7,08	2,57	25,12
	Çöl 2013 31 Katzen	nativ	59,8	66,9	25,6	17,2	109
	Engelen 2016 21 Katzen	nativ	15,2	4,7	13,2	8,4	57,2
	Eigene Daten 35 Katzen	nativ	10,6	16,6	10,4	7,9	70,3
CV _{max}	Wiinberg 2007 8 Hunde	TF Plasma	10,4	k.a.	9,3	6,6	k.a.

CV: Variationskoeffizient
R: Reaktionszeit
K: K-Zeit
 α : Winkel α

MA: Maximalamplitude
LY30/60: Wert der Fibrinolyse nach 30/60 min
TF: tissue factor
k.a. keine Angabe

5.2 Veränderungen des Gerinnungsstatus vor und nach Radiojodtherapie

5.2.1 Eingeschlossene Katzen

Die Population an Katzen, an der die Auswertung erfolgte, bestand aus 100% Europäisch Kurzhaar-Katzen. Dies repräsentierte nicht den Durchschnitt der Katzenpopulation in Deutschland (Kraft and Danckert 1999), es fehlt eine heterogenere Rasseverteilung. Es ist unklar, ob verschiedene Katzenrassen unterschiedliche Referenzwerte für Gerinnungsparameter aufweisen, so wie es beim Hund bekannt ist (Vilar et al. 2008). Allerdings wurden in der vorliegenden Arbeit kaum absolute Referenzwerte zum Vergleich herangezogen, sodass, selbst wenn es Rasseunterschiede geben würde, diese keinen Einfluss auf die Veränderungen der Messwerte derselben Gruppe an Katzen im Vergleich vor und nach Therapie hätten haben können.

Bezüglich einer mit der Hyperthyreose assoziierten Herzerkrankung wurden pathologische Befunde im Sinne einer Kardiomyopathie toleriert, solange die Größe des linken Vorhofs in der Norm lag (Verhältnis La/Ao < 1,48 (März 2007)). Dieser Parameter zum Einschluss wurde gewählt, da die Vorhofgröße einen Einfluss auf die Gerinnungsaktivität haben kann. Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen der Größe des linken Vorhofs und einer Dysfunktion des Vorhofendothels besteht, welche eine Aktivierung verschiedener Gerinnungsparameter zur Folge hat (Mondillo et al. 2000). Die Größe des linken Vorhofs ist auch bei Katzen ein begünstigender Faktor für die feline Aortenthrombose (Fox 1999). Als Erklärung dient das Virchow-Trias (Virchow 1856), welches als Ursachen für Thrombosen eine Veränderung der Fließgeschwindigkeit des Blutes, sowie eine Endothelschädigung annimmt. Beides ist in einem dilatierten linken Vorhof gegeben. Derselbe Zusammenhang ist noch einmal belegt. Die Größe des linken Vorhofs korreliert bei Katzen mit HCM mit einer verminderten flow velocity (Fließgeschwindigkeit) des Blutes im linken Herzhohr. Diese verminderte Fließgeschwindigkeit ist mit dem Auftreten von spontanem Echokontrast in beiden Strukturen assoziiert, welches als Zeichen beginnender Thrombenbildung angenommen wird (Schober and Maerz 2006). Ein vergrößerter linker Vorhof kann ebenfalls bei 57 von 58 Katzen (94,8%) mit Aortenthrombose gefunden werden. Es wird damit postuliert, dass ein vergrößerter linker Vorhof, unabhängig von der Art der zu Grunde liegenden Herzerkrankung, mit einem Thromboserisiko vergesellschaftet

ist (Laste and Harpster 1995). Ähnliche Daten kann eine andere Studie aus dem Jahr 2003 bestätigen, hier findet sich bei 71 von 78 Katzen mit Aortenthrombose (91%) eine Vergrößerung des linken Vorhofs (Smith et al. 2003). Aus diesen Gründen wurden nur Katzen mit normal großem linken Vorhof eingeschlossen.

5.2.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe soll eine der untersuchten Population ähnliche Zusammenstellung aufweisen. Dies gelang zwar mit der Rasse, der Geschlechtsverteilung und dem Gewicht, der Altersdurchschnitt aber lag auseinander. Der Altersdurchschnitt bei hyperthyroeten Katzen liegt bei 12-13 Jahre, nur 5% der Katzen sind jünger als 10 Jahre (Mooney and Peterson 2012). Da die Kontrollgruppe aber ebenfalls aus den im Klinikalltag vorgestellten Katzen rekrutiert wurde, konnte nur begrenzt Einfluss auf den Altersdurchschnitt genommen werden; es wurde ein Mindest-Alter von 8 Jahren eingeführt. Es liegen nach Wissen der Autorin keine Untersuchungen zu Unterschieden von Gerinnungsparametern bei Katzen verschiedenen Alters vor. Aus der Humanmedizin sind Unterschiede zwischen Säuglingen, Kindern und Adulten bekannt, aber selbst TEG-Parameter von Kindern unterscheiden sich nicht signifikant von denen Erwachsener (Chan et al. 2007).

5.2.3 Einfluss der Behandlung während der Studie

Zur Behandlung der Hyperthyreose wurde eine Radiojodtherapie angewendet, die evt. einen Einfluss auf die Gerinnungsparameter haben kann. In diesem Zusammenhang angewendete Medikamente waren Ketamin, Diazepam, Technetium-99m und I-131. Da die ersteren drei nur eine kurze Plasmahalbwertszeit von wenigen Stunden haben, ist nicht anzunehmen, dass sie bei der zweiten Blutentnahme zwei Wochen später noch einen Einfluss gehabt hatten. Andere Medikamente, die Einfluss auf den Gerinnungsstatus haben, wie Steroide, Antikoagulanzen oder ähnliches wurden den Katzen nicht verabreicht. Ein Einfluss auf die Gerinnung durch I-131 an sich ist nicht bekannt.

Allerdings kann die Radiojodtherapie indirekte Wirkungen auf den Gerinnungsstatus haben. In der Humanmedizin ist eine Entzündung der Schilddrüse nach Radiojodtherapie eine bekannte Nebenwirkung der radioaktiven Strahlung. Ca. 1%

der Patienten entwickeln nach Exposition eine schmerzhaft Thyreoiditis, die einige Wochen anhält (Ross 2011). In dieser Phase werden häufig Schilddrüsenhormone aus den zugrunde gehenden Zellen freigesetzt und führen zur Hyperthyreose, aber auch eu- oder hypothyreote Zustände sind möglich. Die Messung von C-reaktivem Protein (CRP) als Akute-Phase-Protein zeigt beim Menschen einen signifikanten Anstieg eine Woche nach Radiojodtherapie (Sari et al. 2007). Als Therapie dieser Entzündung werden nicht-steroidale Antiphlogistika und Glukokortikoide eingesetzt (Bindra and Braunstein 2006). Schilddrüsen von Ratten, die mit I-131 behandelt werden, zeigen histologisch nach 5 Monaten eine starke Inflammationsreaktion der Schilddrüse (Torlak et al. 2007). In einer Dissertation über Radiojodtherapie in Zusammenhang mit Veränderungen der Akute-Phase-Proteine bei der Katze zeigt Alpha-saures Glykoprotein einen signifikanten Anstieg 6 Tage nach der Injektion von I-131 (Mohrs et al. 2013). Hier könnte also eine Entzündungsreaktion durch den Zelluntergang nach Radiojodtherapie vorhanden sein. Andere Akute-Phase-Proteine (Serum-Amyloid-A und Haptoglobin) zeigen keine signifikanten Veränderungen, allerdings zeigt Serum-Amyloid-A einen kurzfristigen (jedoch nicht signifikanten) Anstieg bei 93% der Katzen 12h nach Radiojodtherapie (Mohrs et al. 2013). Auch dies könnte Hinweis auf einen Inflammationsreaktion sein. Entzündungsreaktionen sind mit Veränderungen der Gerinnungsaktivität vergesellschaftet (Petäjä 2011), weshalb die Veränderungen der Gerinnungsparameter nach Therapie nicht nur in Hinblick auf den T4-Wert, sondern auch in Hinblick auf eine mögliche Entzündung interpretiert werden müssen. Fibrinogen zählt zu den positiven akuten-Phase-Proteinen bei Hund und Katze und zeigt einen 2- bis 4-fachen Anstieg während Entzündungen (Ceron et al. 2005). Dieser Fakt könnte bei der untersuchten Katzengruppe einen Einfluss auf die Fibrinogenkonzentration gehabt haben. Die Fibrinogen-Veränderungen dürfen also nicht nur als Ausdruck einer veränderten Gerinnungsaktivität gesehen werden, eine mögliche strahleninduzierte Thyreoiditis muss mit in Betracht gezogen werden. Untersuchungen, ob tatsächlich ähnliche Entzündungen auftreten wie beim Mensch oder der Ratte, fehlen bei der Katze. In der vorliegenden Studiengruppe traten keinerlei Schwellungen oder Schmerzhaftigkeit im Bereich der Schilddrüse nach Radiojodtherapie auf, was gegen eine schwere Thyreoiditis spricht. Milde Verläufe sind dennoch denkbar.

5.2.4 Power-Analyse

Nur drei Vergleiche, die keine signifikanten Unterschiede aufweisen, hatten genügend Power, sodass ein Fehler der 1. Art ausgeschlossen werden konnte. Alle anderen Parameter der unterschiedlichen Vergleiche besaßen eine Power unter 0,8. Somit kann bei diesen Vergleichen nicht ausgeschlossen werden, dass eine Signifikanz übersehen wurde. Wären mehr Katzen untersucht worden, wäre evtl. doch noch ein signifikanter Unterschied zu sehen gewesen. Einige Vergleiche zeigten eine so geringe Power, dass der Unterschied zwischen den verglichenen Werten sehr gering sein musste. Hier kann davon ausgegangen werden, dass einfach kein, bzw. nur ein minimaler Unterschied vorlag, eine fehlende Signifikanz also nicht anzuzweifeln ist. Bei einer Power zwischen 0,5 und 0,8 ist zu überlegen, ob eine Signifikanz bei höherer Zahl an Katzen nicht doch zum Vorschein getreten wäre.

5.2.5 Erhobene Daten

Die signifikanten Unterschiede im T4-Wert der verschiedenen Vergleiche ergaben sich aus der Auswahl der zu vergleichenden Gruppen. Katzen vor Therapie waren hyperthyreot, Katzen nach Therapie eu- oder hypothyreot. Demnach waren Vergleiche zwischen ihnen signifikant unterschiedlich. Auch der Vergleich von euthyreoten Kontrollkatzen mit hyperthyreoten Katzen vor Therapie fiel aus demselben Grund signifikant aus. Bei den Katzen nach Therapie gab es sowohl eu- als auch hypothyreote, was einen tendenziell unterschiedlichen, aber nicht signifikanten T4-Wert, verglichen mit der Kontrollgruppe (nur euthyreote Katzen) erklärte.

Der Hämatokrit war zwischen den verschiedenen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings lag der p-Wert des Vergleichs 2 (Katzen vor versus nach Therapie) mit $p = 0,018$ nur geringfügig über dem Signifikanzniveau von 0,01666. Die Veränderungen des Hämatokrits dieses Trends fanden alle innerhalb des Referenzbereichs für Katzen statt. Eine Erklärung könnte der Blutverlust durch die Entnahme von zwei Blutproben innerhalb von zwei Wochen bieten. Die jeweils entnommenen Mengen wurden an die Empfehlungen der im Merkblatt der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz (Stand Februar 1995) aufgeführten

Höchstmengen von Blutentnahmen bei Katzen angepasst, und sollten demnach für die Tiere keinen gesundheitlichen Nachteil darstellen. Dennoch sind geringe Veränderungen, wie sie hier vorliegen, denkbar. Ein anderer Erklärungsansatz ist eine nach Radiojodtherapie einsetzende Entzündungsreaktion (siehe 5.3.2) und die damit einhergehende Anämie entzündlicher Erkrankungen. Eine Reihe von Untersuchungen bei Katzen, denen ein steriler Abszess induziert wurde, beweisen das Auftreten einer Anämie bei inflammatorischen Erkrankungen. Als Ursache ergibt sich die verringerte Überlebenszeit von Erythrozyten während entzündlichen Prozessen, ein vermindertes Serum-Eisen durch Umverteilung, ein fehlender Anstieg von Erythropoetin, vermehrt Erythrozyten-Auto-Agglutinate und positive Oberflächenantikörper (IgG) mit nachfolgender Phagozytose durch Makrophagen (Weiss and Krehbiel 1983; Weiss et al. 1983; Weiss and McClay 1988). Die Anämie ist in der Regel normochrom, normozytär, Coombs-negativ, nicht regenerativ und mild bis moderat, wobei auch schwere Verläufe vorkommen (Ottenjann et al. 2006). Der Hämatokrit verringert sich zwischen 1 und 28% (im Median 10%), und tritt zwischen 3-16 Tage nach Beginn der Entzündung auf. Eine Erklärung hierfür bietet die Eisensequestrierung bei Entzündungen, die verminderte Überlebenszeit der Erythrozyten und die ungenügende Reaktion des Knochenmark auf die Anämie (Ottenjann et al. 2006). Da die zweite Blutentnahme 14 Tage nach der Radiojodtherapie erfolgte, fiel der Entnahmezeitpunkt in den Zeitraum, in dem eine Anämie chronischer Erkrankungen gesehen werden kann. Der Effekt war aufgrund der fehlenden Signifikanz und des Nicht-Unterschreiten des Referenzbereichs ohne klinische Bedeutung.

Die Messung der Thrombozyten konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen. Fast alle Messwerte lagen im Referenzbereich; es gab wenige Ausreißer über oder unter den Referenzbereich. Katzenthrombozytenzählungen sind häufig mit Schwierigkeiten verbunden, weil Thrombozyten bei der Katze oft Aggregate (Clumbs) nach der Entnahme bilden (Welles et al. 1994). Außerdem überlappen die Größen von Erythrozyten und Thrombozyten, sodass Messgeräte Probleme in der Differenzierung und Zählung haben (Weiser 1995; Zelmanovic and Hetherington 1998). Bei den in der vorliegenden Studie unterhalb des Referenzbereiches gemessenen Thrombozytenzahlen lag immer eine große Anzahl an Clumbs vor, sodass die gemessene Anzahl nicht mit Sicherheit als richtig

interpretiert werden konnte. Wahrscheinlicher ist, dass auch bei diesen Katzen die eigentliche Thrombozytenzahl im Referenzbereich lag. Ausserdem kamen niedrige Thrombozytenzahlen nur nach der Radiojodtherapie vor, was Untersuchungen aus der Humanmedizin widerspricht, bei denen hyperthyreote, und nicht eu- oder hypothyreote Patienten Thrombopenien aufweisen (Ford et al. 1988; Hofbauer and Heufelder 1997; Cordiano et al. 1998; Franchini et al. 2010). Bisher sind Thrombopenien auch bei der Katze in Zusammenhang mit Schilddrüsenpathologien nur bei Hyperthyreose bekannt (Sullivan et al. 1993). Über dem Referenzbereich für Thrombozyten lagen nur drei Katzen (eine vor Therapie, zwei nach Therapie), zwei davon nur geringgradig (581 und $582 \times 10^9/l$ bei einem Referenzbereich bis $550 \times 10^9/l$). Eine Katze zeigte nach Therapie einen Wert von $778 \times 10^9/l$. Die zwei Katzen mit Thrombozytose nach Therapie waren hypothyreot. Dies könnte zu einer humanmedizinischen Untersuchung passen, bei der hypothyreote Patienten eine Thrombozytose aufweisen (van Doormaal et al. 1987). Die Veränderungen waren generell aber zu gering (und nicht signifikant), um Trends oder Rückschlüsse daraus zu erkennen. Es muss im Gegenteil eher angenommen werden, dass eine Hyperthyreose oder eine Radiojodtherapie keinen Einfluss auf die Thrombozytenzahl hat. Allerdings ergab die Power-Analyse, dass bei allen Vergleichen der Thrombozytenzahl nicht ausreichend viele Katzen untersucht wurden für eine power von mindestens 0,8. Eventuell hätten sich bei einer höheren Zahl an Katzen Signifikanzen ergeben.

Fibrinogen war bei hyperthyreoten Katzen vor versus nach Therapie nicht signifikant verschieden. Es war jedoch ein signifikant unterschiedlicher Fibrinogenwert vorhanden bei Vergleichen mit der Kontrollgruppe. Die hyperthyreoten Katzen (sowohl vor als auch nach Therapie) wiesen einen höheren Fibrinogenwert auf als die Kontrollgruppe. Da es zum Zeitpunkt der Messungen dieser Dissertation keinen laborinternen Referenzbereich für die Fibrinogenkonzentration für Katzen gab, wurden die gemessenen Werte zusätzlich zu der Kontrolle retrospektiv mit Angaben der Literatur und auch mit dem kürzlich an einer Population von 62 gesunden Europäisch Kurzhaar-Katzen (medianes Alter 16 Monate) erstellten laboreigenen Referenzintervall (Engelen 2017) verglichen. Die Fibrinogenkonzentration der Kontrollgruppe bewegte sich dabei bis auf sehr geringe Abweichungen innerhalb des Referenzbereichs (Referenzbereich $1,0 - 2,6 \text{ g/l}$ (Engelen 2017) bzw. $1,0 - 3,0 \text{ g/l}$

(Kraft and Dürr 2014); Kontrollgruppe 1,19 - 3,09 g/l). Die Fibrinogenwerte der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie lagen zwischen 1,6 und 5,5 g/l und überschritten damit den Referenzbereich deutlich. Auch der Medianwert für die Fibrinogenkonzentration der hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie lag im oberen Referenzbereich (2,6 g/l vor Therapie, 2,5 g/l nach Therapie). Egal ob vor oder nach Therapie, hyperthyreote Katzen schienen also eine Tendenz zur Hyperfibrinogenämie aufzuweisen; dies war auch noch 14 Tage nach Therapie der Fall, wenn der T4-Wert im Blut nicht mehr erhöht war. Ein Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und erhöhtem Fibrinogen ist in der Humanmedizin bekannt (siehe 2.3.1; (Shih et al. 2004; Brona et al. 2011; Horacek et al. 2015)). Bei Katzen gibt es bisher keine Untersuchungen dazu. Die vorliegenden Daten sprechen allerdings deutlich dafür, dass ähnliche Vorgänge wie beim Menschen bestehen. Dass Fibrinogen immer noch erhöht war, obwohl der T4-Wert dies nicht mehr war, spricht gegen einen alleinigen Einfluss der Schilddrüsenhormonkonzentration. Es kann sein, dass nicht nur T4 ausschlaggebend für die Hyperfibrinogenämie war. Denkbar ist auch, dass mehr Zeit als zwei Wochen benötigt worden wären, um einen physiologischen Zustand herbei zu führen. In der Humanmedizin zeigen hyperthyreote Patienten erhöhte Fibrinogenwerte, welche sich nach Radiojodtherapie wieder normalisieren, allerdings wird hier frühestens 12 Wochen nach der Therapie erneut gemessen (Brona et al. 2011). Vierzehn Tage könnten somit zu kurz sein, um den Rückgang in den Referenzbereich zu dokumentieren. Außerdem können auch andere Ursachen für eine Hyperfibrinogenämie nach Radiojodtherapie (mit-) verantwortlich sein. Die beim Menschen und der Ratte beschriebene Entzündungsreaktion nach Radiojodtherapie (Sari et al. 2007; Torlak et al. 2007; Ross 2011) und auch der Anstieg von akute-Phase-Proteinen bei Katzen nach Radiojodtherapie (Mohrs et al. 2013) bieten eine Erklärung für eine Hyperfibrinogenämie nach Therapie. Fibrinogen zählt bei der Katze zu den Akute-Phase-Proteinen (Ceron et al. 2005).

Ähnlich wie Fibrinogen verhielt sich auch die Prothrombinzeit (PT). Hier unterschieden sich die hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie (kürzere PT-Werte) von der Kontrollgruppe, es konnte aber keine Veränderung von PT durch die Therapie gesehen werden (Vergleich vor versus nach Therapie). Eine verkürzte PT wurde früher eher als präanalytischer Effekt angesehen, denn als klinisch relevanter

Befund, hervorgerufen durch Fehler bei der Blutentnahme oder präanalytischen Beginn der Gerinnungsreaktion im Blutröhrchen (Favaloro et al. 2008). Da alle Proben in der vorliegenden Arbeit gleich behandelt, nicht gefroren und innerhalb weniger Stunden nach Entnahme gemessen wurden, ist ein präanalytischer Effekt bei nur zwei von drei Gruppen der Katzen unwahrscheinlich. In den letzten Jahren gibt es immer neuere Erkenntnisse, eine Verkürzung von PT und aPTT als Anzeichen einer Hyperkoagulabilität ernst zu nehmen. Häufiger als die PT wird eine verkürzte aPTT als Indikator für thrombembolische Ereignisse gefunden (Korte et al. 2000; Tripodi et al. 2004; Legnani et al. 2006), aber auch kürzere PT-Werte sind beschrieben, und das auch für die Tiermedizin. Hunde mit einer verkürzten PT und/oder aPTT zeigen eine erhöhte Neigung zur Thrombenbildung, ein höheres Risiko für Lungenembolien und erhöhte D-Dimerwerte verglichen mit ebenfalls kranken Kontrollhunden mit normaler PT und aPTT (Song et al. 2016). Dazu passen die erhöhten Fibrinogenwerte, die ebenso wie eine verkürzte PT bei den Katzen vor und nach Radiojodtherapie vorkamen und eine Thrombophilie anzeigen könnten. Gegen eine Hyperkoagulabilität sprechen allerdings die TEG-Variablen R, K und der Winkel α , die eher für eine Hypokoagulabilität bei den hyperthyreoten Katzen vor Therapie im Vergleich zu nach Therapie sprechen (siehe unten). Ein weiterer Erklärungsversuch für die verkürzte PT bietet die Hyperfibrinogenämie an sich. Eine in vitro-Studie untersuchte die Gerinnungszeiten PT und aPTT in Hundeplasma nach Zugabe verschiedener Mengen an Fibrinogen. Es zeigt sich, dass nach Zugabe von Fibrinogen kürzere Gerinnungszeiten gemessen werden können, und ein TEG Hyperkoagulabilität zeigt. Anders als beim Hund konnte dies bei Ratten jedoch nicht bestätigt werden (Kurata et al. 2003). Untersuchungen für die Katze fehlen bisher. Vergleicht man die Resultate dieser Dissertation mit dem kürzlich erstellten laboreigenen Referenzbereich von 10,1 - 12,5 sec (Engelen 2017), lagen alle Mediane der in dieser Dissertation gemessenen PT-Werte im Referenzbereich. Eine klinische Bedeutung der, wenn auch signifikanten, Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und hyperthyreoten Katzen vor bzw. nach Therapie ist damit fraglich. Dennoch unterschreiten einzelne hyperthyreote Katzen vor und nach Therapie den Referenzbereich.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der aPTT-Werte zwischen den verschiedenen Gruppen gefunden werden. Der kürzlich erstellte laborinterne

Referenzbereich bzw. der Referenzbereich der Literatur von 10,8 bis 14,1 sec (Engelen 2017) bzw. 10,5 bis 13,5 sec (Kraft and Dürr 2014) wurde auch bei der Kontrollgruppe leicht über- bzw. unterschritten (9,5 - 16,4 sec). Die hyperthyreoten Katzen zeigten hingegen eine deutlichere Überschreitung des Referenzbereiches mit Werten von bis zu 30,0 sec vor Therapie bzw. 25,3 sec nach Therapie. Eine einzelne Katze hatte sowohl vor als auch nach Therapie diese deutliche Verlängerung der aPTT. Ohne diese Katze verteilten sich die Werte vor Therapie von 10,6 bis 13,1 sec und nach Therapie von 10,0 bis 14,8 sec. Damit lagen die aPTT-Werte im Referenzbereich oder nur geringgradig darüber. Statistisch war das Resultat der einzelnen Katze demnach als Ausreißer zu werten. Klinisch hatte sie keinerlei Anzeichen einer Blutungsneigung, und präsentierte sich ansonsten als gesund. Möglich ist zum Beispiel ein Faktor XII-Mangel, der bei Katzen häufig vorkommt und ohne klinische Auswirkungen ist (Brooks and DeWilde 2006). Die Gerinnungswerte dieser Katze wurden nicht weiter untersucht. Die aPTT war nicht signifikant unterschiedlich zwischen hyper-, eu- und hypothyreoten Katzen. Auch hier galt wieder, dass die Power der Vergleiche zu niedrig für den Ausschluss eines Fehlers der 1. Art war. Eine tendentiell normale und mit der Kontrollgruppe übereinstimmende aPTT bei den hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie war gegensätzlich zu den Befunden der PT, bei der eher eine Verkürzung vorlag. Die klinische Interpretation beider Befunde ist demnach schwierig. Von der *in vitro* Zugabe von Fibrinogen in aufsteigender Konzentration zu Hundeplasma ist allerdings bekannt, dass der Zusatz geringerer Fibrinogenmengen zu einer deutlich stärkeren Verkürzung der PT als der aPTT führten und das Verhalten beider Gerinnungszeiten erst bei hohen Konzentrationen gleich war (Kurata et al. 2003). Der Effekt könnte also bei geringer Hyperfibrinogenämie die PT schon beeinflusst haben, und bei der aPTT noch zu normalen Werten geführt haben.

Die R-Zeit drückt die Dauer bis zur Bildung erster Fibrinfäden aus. Die K-Zeit und der Winkel α messen beide die Kinetik, d.h. die Geschwindigkeit der Koagelbildung und -verlinkung (Wiinberg et al. 2005). R und K waren signifikant unterschiedlich zwischen den Katzen vor und nach Therapie. Beide Parameter waren vor Therapie länger als nach Therapie. Daraus lässt sich eine langsamere Thrombusbildung, also eine geringere Gerinnungsaktivität der hyperthyreoten Katzen vor Therapie herauslesen. Dies ist gegensätzlich zu den Befunden beim Menschen, bei denen während der

Hyperthyreose ein hyperkoagulabler Zustand vorliegt (siehe 2.3.1). Beim Menschen kann eine dieser Dissertation ähnliche Untersuchung, nämlich eine Messung der Gerinnungsaktivität vor und nach einer Radiojodtherapie, eine Tendenz zur Hyperkoagulabilität vor Therapie zeigen, mit erhöhten Fibrinogen- und D-Dimer-Werten vor Therapie und einem Rückgang danach (Brona et al. 2011). Untersuchungen zum Zusammenhang von Schilddrüsenpathologien und bestimmten TEG-Variablen fehlen in der Humanmedizin allerdings. Verglich man in dieser Dissertation die hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie, waren keine anderen TEG-Variablen als R und K signifikant unterschiedlich. Die R- und K-Zeiten zeigten eine langsamer einsetzende Gerinnung und einen sich langsamer verfestigenden Thrombus vor Therapie an, bei unveränderter Maximalamplitude. Die klinische Relevanz ist hiermit fraglich. Bei keiner hyperthyreoten Katze dieser Studie konnten klinische Blutungstendenzen nachgewiesen werden. Dennoch muss eine mögliche Hypokoagulabilität bei hyperthyreoten Katzen bedacht werden. Gegen diese Hypokoagulabilität sprechen allerdings andere gemessene Gerinnungsparameter wie die hohe Fibrinogenkonzentration oder die eher kurze PT. Vergleicht man die TEG-Variablen mit publizierten Referenzbereichen, die mit selber Methodik angefertigt wurden (natives Zitratvollblut, 60 min Inkubationszeit (Engelen 2016)) mit R 2,7 - 18,1 min und K 0,8 - 3,9 min, liegen die hyperthyreoten Katzen vor Therapie (R-Zeit 6,4 - 35,6 min) tatsächlich zum Teil über dem Referenzbereich. Für K zeigen alle Katzen (vor und nach Therapie sowie die Kontrolle) einen Range, der über den Referenzbereich von Engelen hinausgeht (K-Zeit vor Therapie bis 20,5 min, nach Therapie bis 8,5 min und Kontrollgruppe bis 15,6 min), aber die hyperthyreoten vor Therapie am deutlichsten. Nimmt man auch andere Publikationen zur Hilfe, in denen native Messungen ohne Aktivator durchgeführt wurden, ähneln die Werte nach Therapie eher den dort publizierten Werten, als die vor Therapie. Vor Therapie lag R im Median bei 17,0 min, nach Therapie bei 9,7 min. Die für native Thrombelastographie publizierten Daten reichen für R im Median von 3,0 bis zu 10,6 min (Alwood et al. 2004; Montgomery et al. 2008; Marschner et al. 2010; Banerjee et al. 2011; Çöl et al. 2013). Für K beschreibt dieselbe Literatur Medianwerte von 1,5 bis 4,1 min. Für die hier ermittelten Werte ist der Median von K vor Therapie 8,0 min, nach Therapie 3,9 min. Die Werte vor Therapie scheinen also, verglichen mit den

veröffentlichten Werten für TEG bei der Katze tatsächlich in der vorliegenden Untersuchung hypokoagulabel.

Der Winkel α beschreibt den Winkel, den die x-Achse des TEG Graphen mit einer Hilfslinie eingeht, die an der TEG-Kurve angelegt wird. Der Winkel ist umso größer, je steiler die Kurve ist, also umso schneller der Thrombus an Festigkeit gewinnt. Der Winkel α ist demnach eine Messung der Thrombuskinetik (Wiinberg et al. 2005). Die Werte für den Winkel α unterschieden sich nicht signifikant unter den drei Gruppen an Katzen. Der Vergleich der Katzen vor und nach Therapie hatte eine genügende Power, um Unterschiede auszuschließen. Für die Vergleiche mit der Kontrollgruppe war dies aufgrund niedriger Power dennoch möglich. Vergleicht man mit Referenzwerten aus der Literatur mit Winkel α 27,6 - 75,2° (Engelen 2016), unterschreiten hauptsächlich hyperthyreote Katzen vor Therapie den Normbereich (Median 25,7°, Range 10,8 - 61,3°). Dies könnte ebenfalls ein Hinweis auf die bei der R- und K-Zeit vermutete Hypokoagulabilität während der Hyperthyreose sein.

Die Maximalamplitude MA zeigt die endgültige Stärke des Koagels an und entspricht der Festigkeit des Thrombus, hervorgerufen durch die Verbindungen der Thrombozyten mit Fibrin. G wird aus MA berechnet (Wiinberg et al. 2005). Es konnte in beiden Parametern ein signifikanter Unterschied zwischen den Katzen nach Therapie zur Kontrollgruppe gefunden werden. MA und G waren nach Therapie größer als die Werte der Kontrollgruppe. Es zeigte sich also, dass die hyperthyreoten Katzen nach Therapie eine Gerinnungsneigung verglichen mit der Kontrollgruppe hatten. Die hyperthyreoten Katzen nach Therapie bestanden aus eu- und hypothyreoten Katzen (7 und 8 Katzen), hatten aber keine signifikant niedrigeren T4-Werte als die Kontrollgruppe ($p = 0,017$). Mit einem Signifikanzniveau von 0,0166 lag dieser p-Wert allerdings sehr nahe daran, signifikant zu sein. Das könnte erklären, warum ein Unterschied in den Gerinnungswerten bestand, denn es werden eher hypothyreote Katzen mit euthyreoten verglichen. Daraus könnte man auf eine Hyperkoagulabilität während einer Hypothyreose schließen. Katzen nach einer Radiojodtherapie können hypothyreot werden, meist ist der Effekt reversibel und kurzfristig sowie subklinisch (Peterson and Becker 1995). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass eine subklinische Hypothyreose zu Thromboseneigung führt, allerdings getragen durch eine verminderte Fibrinolyseaktivität (Chadarevian et al. 2001). Ein Zusammenhang von subklinischer Hypothyreose und Hyperkoagulabilität

scheint hier auch bei Katzen denkbar, wie es die hier ermittelten Daten andeuteten. In der Humanmedizin wird empfohlen, subklinisch hypothyreote Patienten besser auf eine Thromboseneigung hin zu untersuchen, da sie ein höheres Risiko für pulmonäre Embolien und tiefe Venenthrombosen haben (Danescu et al. 2009). Eventuell ist dies auf die nach Therapie hypothyreoten Katzen ebenfalls anzuwenden. Vergleicht man die nach Therapie erhobenen Werte für MA mit den publizierten Referenzwerten (MA 18,5 - 62,5 min (Engelen 2016)), zeigt sich jedoch, dass nur Messwerte einzelner Katzen vor Therapie den oberen Referenzbereich (bis 72,0 mm) überschritten.

Eine klinische Relevanz ist deshalb fraglich. Es ist eine größere Population von Katzen nötig, und besser abgegrenzte T4-Werte (euthyreot/hypothyreot), um darüber eine belegbare Aussage treffen zu können. Da der Vergleich von hypo- mit euthyreoten Katzen nicht das Ziel dieser Arbeit war, konnte nicht mehr über diesen Zusammenhang gesagt werden.

LY30 konnte in keinem Vergleich eine Signifikanz zeigen. Teil 1 dieser Disseratation bewies, dass schon die Messung dieses Parameters eine sehr geringe Wiederholbarkeit aufweist. Zudem war die Verteilungsbreite vor allem bei den hyperthyreoten Katzen sehr groß. Die Vergleiche liessen deshalb keine Interpretation zu.

6 Zusammenfassung

Die Hyperthyreose der Katze ist eine Erkrankung, die in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen hat und zurzeit die wichtigste Endokrinopathie der älteren Katze ist. Die Radiojodtherapie gilt als Goldstandard in der Therapie. Dennoch sind immer noch viele Aspekte der Hyperthyreose unerforscht. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb Gerinnungsparameter hyperthyreoter Katzen vor und nach einer Radiojodtherapie untersucht. Hierfür wurden zwischen April 2013 und April 2014 hyperthyreote Katzen eingeschlossen, die keine anderen Erkrankungen aufwiesen und keine die Gerinnung beeinflussenden Medikamente erhielten. Waren diese Katzen 2 Wochen nach Therapie noch hyperthyreot, wurden sie von der Studie ausgeschlossen. Bei den so verbleibenden 15 Katzen wurde eine genaue Gerinnungsanalyse mittels Hämatokritbestimmung, Thrombozytenzählung, Messung von Fibrinogen, Prothrombinzeit (PT), aktivierter Thromboplastinzeit (aPTT) und einem Gobaltest der Gerinnung (Thrombelastographie) durchgeführt, und zwar vor Therapie und 2 Wochen danach. Eine Kontrollgruppe aus 10 älteren Katzen (≥ 8 Jahre, gesund, euthyreot, Restblut aus einer Gesundheitsüberprüfung vorhanden) wurde ebenso mit gleichen Methoden untersucht. Da die Thrombelastographie bei der Katze noch wenig evaluiert ist, wurde im Vorfeld der Studie die Wiederholbarkeit einer nativen Thrombelastographie aus Zitratblut anhand 85 Messungen von 35 Katzen untersucht, bei denen Restblut zur Durchführung eines Thrombelastogramms (TEG) vorhanden war. Korrelationsdiagramme, Bland-Altman-Diagramme sowie die Erstellung eines Variationskoeffizienten (CV) ergaben, dass das Messverfahren im Literaturvergleich die Anforderungen im Sinne der Wiederholbarkeit erfüllt, abgesehen vom Fibrinolyse-Parameter LY30 (CV für die TEG-Variablen: R = 10,6%, K = 16,6%, α = 10,4%, MA = 7,9%, G = 17,4%, LY30 = 70,3%) .

Die Gerinnungsparameter der hyperthyreoten Katzen vor Therapie wurden mit der Kontrollgruppe verglichen (Vergleich 1), ebenso die Katzen vor Therapie mit denen nach Therapie (Vergleich 2), sowie die Katzen nach Therapie mit der Kontrollgruppe (Vergleich 3). Es wurden nicht parametrische Tests verwendet, und zwar der Wilcoxon signed rank test bei gepaarten Proben (Vergleich 2) und der Mann-Whitney-U-Test bei ungepaarten Proben (Vergleich 1 und 3).

Der Hämatokrit und die Anzahl der Thrombozyten zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Fibrinogenkonzentration im Blut war bei den hyperthyreoten Katzen vor Therapie (Median 2,6 g/l) und auch nach Therapie (Median 2,5 g/l) höher als die der Kontrollgruppe (Median 1,4 g/l; beide Vergleiche $p < 0,001$). Dies deutet auf eine Hyperfibrinogenämie während der Hyperthyreose hin, wie es auch in der Humanmedizin bekannt ist. Unklar bleibt, warum die Katzen nach Therapie weiterhin eine Erhöhung der Fibrinogenkonzentration aufwiesen. Möglich ist, dass zwei Wochen zu früh waren, um die euthyreote Stoffwechsellage im Körper wiederherzustellen, auch wenn T4 im Blut zu diesem Zeitpunkt nicht mehr erhöht war. Eine andere Erklärungsmöglichkeit bietet eine durch die Radiojodtherapie ausgelöste Entzündungsreaktion, im Sinne einer strahleninduzierten Thyreoiditis mit Erhöhung des Akute-Phase-Proteins Fibrinogen. Die PT zeigte sich signifikant kürzer bei den hyperthyreoten Katzen vor und nach Therapie (Median 10,1 bzw. 10,2 sec) verglichen mit der Kontrollgruppe (Median 11,0 sec) mit $p = 0,001$ bei beiden Vergleichen, was eine Hyperkoagulabilität anzeigen kann. Allerdings lagen die PT-Werte aller Gruppen im Referenzbereich, weshalb keine klinische Relevanz daraus resultiert. Die aPTT zeigte sich nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Von den TEG-Variablen waren die R- und die K-Zeit vor Therapie (Median R: 17,0 min und K: 8,0 min) signifikant länger als nach der Therapie (Median R: 9,7 min und K: 3,9 min; $p = 0,012$ bzw. $0,015$). Dies weist auf eine langsame Thrombusbildung während der Hyperthyreose hin, was der Vergleich mit Referenzwerten gleicher Methodik bestätigt. Dies ist gegensätzlich zum Menschen bei dem während der Hyperthyreose eine Hyperkoagulabilität auftritt. Die klinische Relevanz einer isolierten R- und K-Zeitverlängerung ist jedoch unklar, da die Maximalamplitude MA nicht unterschiedlich in diesem Vergleich war. Die MA und G zeigten sich signifikant größer nach Therapie als bei der Kontrollgruppe (p beide Vergleiche $0,009$; MA nach Therapie im Median 47,5 mm versus 35,8 mm der Kontrollgruppe; G nach Therapie im Median 4,5 kd/sec versus 2,8 kd/sec der Kontrollgruppe). T4 war tendenziell niedriger bei Katzen nach Therapie verglichen mit der Kontrollgruppe, da einige Katzen zwei Wochen nach Therapie hypothyreot waren (8 von 15 Katzen). Hieraus kann eine Hyperkoagulabilität bei subklinischer hypothyreoter Stoffwechsellage abgeleitet werden, allerdings waren die Unterschiede in den T4-Werten zu gering und der Vergleich von hypothyreoten Katzen mit

euthyreoten nicht das Ziel dieser Arbeit, sodass diese Aussage mit Vorsicht zu betrachten ist. Der Lyse-Parameter LY30 zeigte keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt zeigte die Arbeit, dass hyperthyreote Katzen eine Hyperfibrinogenämie aufweisen, was den Veränderungen bei hyperthyreoten Menschen entspricht. Im Gegensatz zum Menschen, bei dem eine Hyperthyreose mit einer Thrombophilie einhergeht, zeigte jedoch die Thrombelastographie bei hyperthyreoten Katzen eine langsamere Thrombusbildung und somit eher Hinweise auf einen hypokoagulablen Zustand. Bei nach der Radiojodtherapie hypothyreoten Katzen waren Tendenzen einer Thrombophilie nachweisbar, wie es auch bei subklinisch hypothyreoten Menschen beschrieben ist. Allerdings müssen Studien mit höheren Fallzahlen folgen, um die Aussagen zu bekräftigen. Die vorliegende Arbeit gibt eine Richtung und damit einen guten Beitrag zum Verständnis der Gerinnungsvorgänge bei Katzen mit Schilddrüsenerkrankungen.

7 Summary

Hyperthyroidism in cats has gained in significance in recent decades and is currently the most important endocrinopathy of the older cat. Radioiodine therapy is considered the gold standard treatment. Nevertheless, many aspects of hyperthyroidism are still unexplored. Therefore, coagulation measurands of hyperthyroid cats before and after radioiodine therapy were investigated. For this purpose, hyperthyroid cats with no other illnesses and not being on medication were enrolled in this study, and were excluded if they stayed hyperthyroid 14 days after treatment with radioiodine. Coagulation analysis including haematocrit determination, platelet counts, measurement of fibrinogen concentration, prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) as well as thrombelastography reflecting global coagulation activity was then performed on 15 hyperthyroid cats before and 2 weeks after radioiodine therapy. A control group of 10 older cats (≥ 8 years, healthy, euthyroid) was also examined by the same methods. Since thrombelastography has not yet been thoroughly evaluated in the cat, the repeatability of a native thrombelastography using citrated whole blood was also examined in this study by means of 85 measurements of 35 cats. Correlation plots, Bland-Altman plots and the coefficient of variation (CV) showed that, in comparison with literature, the method fulfills the requirements in terms of repeatability apart from the fibrinolysis parameter LY30 (CV for the TEG variables: R = 10.6% , K = 16.6%, α = 10.4%, MA = 7.9%, G = 17.4%, LY30 = 70.3%).

Coagulation parameters were compared between hyperthyroid cats and the control group (comparison 1), hyperthyroid cats before and after radioiodine treatment (comparison 2) and hyperthyroid cats after radioiodine treatment and the control group (comparison 3). Non-parametric tests were used, the Wilcoxon signed rank test for paired measurements (comparison 2) and the Mann-Whitney U test for comparison between independent samples (comparison 1 and 3).

There was no difference in haematocrit and platelet counts between the groups. Fibrinogen concentration in hyperthyroid cats was higher than that of the control group (median 1.4 g/l) both before (median 2.6 g/l) and after therapy (median 2.5 g/l; both comparisons $p < 0.001$). This suggests the presence of hyperfibrinogenaemia during hyperthyroidism, which has also been found in hyperthyroid humans. It

remains unclear why fibrinogen concentration remained increased after treatment. It is possible that the time period of two weeks was too short to restore euthyroid metabolism, even if T4 concentration was not increased in the blood at this time anymore. Another explanation is provided by an inflammatory reaction induced by radioiodine therapy, as radiation-induced thyroiditis could cause an increase in fibrinogen concentration (fibrinogen is a positive acute phase protein). PT was significantly shorter in hyperthyroid cats both before and after therapy (median 10.1 and 10.2 sec, respectively) compared to the control group (median 11.0 sec) with $p = 0.001$ in both comparisons, which could indicate hypercoagulability. But with all PT results in all groups lying within the reference range, the clinical relevance remains unclear. aPTT was not significantly different between groups. Of the thrombelastogramm (TEG) variables, R and K were significantly longer before therapy (median R: 17.0 min and K: 8.0 min) than after therapy (median R: 9.7 min and K: 3.9 min; $p = 0.012$ and 0.015 , respectively). This indicates a slower thrombus formation during hyperthyroidism, which can also be proven by comparing with existing reference values of the same TEG methodology. This is contrary to human condition, where hypercoagulability occurs during hyperthyroidism. However, the clinical relevance of an isolated R and K increase is unclear, since the maximum amplitude (MA) was not different in this comparison. MA and G were significantly higher after therapy in comparison to the control group (both comparisons $p = 0.009$; median of MA after therapy 47.5 mm versus 35.8 mm of the control group; median of G after therapy 4.5 kd/sec versus 2.8 kd/sec of the control group). T4 was tendentially lower in cats after therapy compared to the control group, as some cats had T4 levels below the reference range two weeks after therapy (8 out of 15 cats). These findings might be suggestive of the presence of hypercoagulability in cats with subclinical hypothyroidism, however given the small sample size and the small difference in the actual T4 values between cats that were euthyroid and hypothyroid after treatment, this statement should be interpreted with caution. The lysis parameter LY30 did not show any significant differences between groups.

Overall, the study shows the presence of hyperfibrinogenaemia in hyperthyroid cats, which corresponds to findings in hyperthyroid humans. In contrast to hyperthyroid humans however, where hyperthyroidism is associated with thrombophilia, TEG indicated a slower thrombus formation and thus, evidence of a hypocoagulable state

in hyperthyroid cats. Cats being hypothyroid after radiiodine treatment showed trends of thrombophilia as it has also been described in subclinically hypothyroid people. However, studies with higher numbers of cats are needed to confirm these findings. The present work gives a direction and thus a good contribution to understanding the coagulation processes in cats with thyroid diseases.

8 Literaturverzeichnis

- Adams WH, Daniel GB, Legendre AM. Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat. *Can J Vet Res.* 1997a Jan;61(1):53–6.
- Adams WH, Daniel GB, Legendre AM, Gompf RE, Grove CA. Changes in renal function in cats following treatment of hyperthyroidism using ¹³¹I. *Vet Radiol Ultrasound.* 1997b May;38(3):231–8.
- Adrouny A, Sandler RM, Carmel R. Variable presentation of thrombocytopenia in Graves' disease. *Arch Intern Med.* 1982 Aug;142(8):1460–4.
- Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database of Systemic Reviews;* 2011.
- Alatzas DG, Mylonakis ME, Kazakos GM, Kostoulas P, Kritsepi-Konstantinou M, Polizopoulou ZS. Reference values and repeatability of buccal mucosal bleeding time in healthy sedated cats. *J Fel Med Surg.* 2014 Feb;16(2):144–8.
- Alwood AJ, Downend AB, Brooks MB, Slensky KA, Fox JA, Simpson SA, et al. Anticoagulant effects of low-molecular-weight heparins in healthy cats. *J Vet Intern Med.* 2007 May;21(3):378–87.
- Alwood AJ, Downend AB, Slensky KA. Evaluation of thrombelastography (TEG) in normal cats. *J Vet Emerg Crit Care.* 2004;;S1.
- Archer FJ, Taylor SM. Alkaline phosphatase bone isoenzyme and osteocalcin in the serum of hyperthyroid cats. *Can Vet J.* 1996 Dec;37(12):735–9.
- Avgeris S, Lothrop CD, McDonald TP. Plasma von Willebrand factor concentration and thyroid function in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1990 Mar 15;196(6):921–4.
- Banerjee A, Blois SL, Wood RD. Comparing citrated native, kaolin-activated, and tissue factor-activated samples and determining intraindividual variability for feline thromboelastography. *J Vet Diagn Invest.* 2011 Nov;23(6):1109–13.
- Barber PJ, Elliott J. Study of calcium homeostasis in feline hyperthyroidism. *J Small Anim Pract.* 1996 Dec;37(12):575–82.
- Barberet V, Baeumlin Y, Taeymans O, Duchateau L, Peremans K, van Hoek I, et al. Pre- and posttreatment ultrasonography of the thyroid gland in hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 2010 May 15;51(3):324–30.
- Bauer N, Eralp O, Moritz A. Establishment of reference intervals for kaolin-activated thromboelastography in dogs including an assessment of the effects of sex and anticoagulant use. *J Vet Diagn Invest.* 2009;21:641–8.

-
- Bay JD, Scott MA, Hans JE. Reference values for activated coagulation time in cats. *Am J Vet Res.* 2000 Jul;61(7):750–3.
- Beck KA, Hornof WJ, Feldman EC. The normal feline thyroid. *Vet Radiol.* 1985;26:35–8.
- Becker TJ, Graves TK, Kruger JM, Braselton WE, Nachreiner RF. Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2000 May;36(3):215–23.
- Behrend EN. Medical therapy of feline hyperthyroidism. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1999;21:235–44.
- Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedüs L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 1997 Mar;136(3):240–50.
- Berent AC, Drobatz KJ, Ziemer L, Johnson VS, Ward CR. Liver function in cats with hyperthyroidism before and after ¹³¹I therapy. *J Vet Intern Med.* 2007 Nov;21(6):1217–23.
- Bettencourt A, Daniel GB, Panciera D. Evaluation of thyroid to background ratios and comparison of various scintigraphic measurements and their correlation to serum T₄ in hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 2016;57:290–8.
- Bédard C, Lanevski-Pietersma A, Dunn M. Evaluation of coagulation markers in the plasma of healthy cats and cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Clin Pathol.* 2007 Jun;36(2):167–72.
- Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician.* 2006 May 15;73(10):1769–76.
- Birchard SJ, Peterson ME, Jacobson A. Surgical treatment of feline hyperthyroidism: results of 85 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1984;(20):705–9.
- Bjørnvad CR, Wiinberg B, Jensen AL. Evaluation of tissue factor and kaolin activated thromboelastography on feline citrated whole blood from clinically healthy cats. *ACVIM Forum Research Abstracts.* 2008. p. 739.
- Blesing NE, Hambley H, McDonald GA. Acquired von Willebrand's disease and hypothyroidism: report of a case presenting with menorrhagia. *Postgrad Med J.* 1990 Jun;66(776):474–6.
- Blois SL, Banerjee A, Darren Wood R. Evaluation of thrombelastographic platelet-mapping in healthy cats. *Vet Clin Pathol.* 2012 Mar 27;41(2):223–7.
- Boag AK, Neiger R, Slater L, Stevens KB, Haller M, Church DB. Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Vet Rec.* 2007 Nov 24;161(21):711–5.
- Boland LA, Murray JK, Bovens CP, Hibbert A. A survey of owners' perceptions and

- experiences of radioiodine treatment of feline hyperthyroidism in the UK. *J Fel Med Surg*. 2014 Aug 1;16(8):663–70.
- Bonagura JD, Miller MW, Darke PG. Doppler echocardiography. I. Pulsed-wave and continuous-wave examinations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1998 Nov 1;28(6):1325–59, vii.
- Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Gerber B, Laluha P, Baumgartner C, Lutz H, et al. Thyroid enlargement and its relationship to clinicopathological parameters and T₄ status in suspected hyperthyroid cats. *J Fel Med Surg*. 2009 Apr;11(4):286–92.
- Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Schäfer S, Gerber B, Baumgartner C, Riond B, et al. Transdermal application of methimazole in hyperthyroid cats: a long-term follow-up study. *J Fel Med Surg*. 2014 Jun;16(6):453–9.
- Bowbrick VA, Mikhailidis DP, Stansby G. The use of citrated whole blood in thromboelastography. *Anesth Analg*. 2000 May;90(5):1086–8.
- Brazzell JL, Borjesson DL. Evaluation of plasma antithrombin activity and D-dimer concentration in populations of healthy cats, clinically ill cats, and cats with cardiomyopathy. *Vet Clin Pathol*. 2007 Mar;36(1):79–84.
- Brona A, Bohdanowicz-Pawlak A, Jędrzejuk D, Milewicz A. Fibrinogen and D-dimers levels in patients with hyperthyroidism before and after radioiodine therapy. *Endokrynol Pol*. 2011;62(5):409–15.
- Brooks M, DeWilde L. Feline factor XII deficiency. *Compend Contin Educ Pract Vet*. 2006;28(2).
- Brooks MB, Catalfamo JL. Immune-mediated Thrombocytopenia, von Willebrand Disease, and Platelet Disorders. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7 ed. Elsevier; 2009. pp. 772–83.
- Brooks MB, Catalfamo JL. Current Diagnostic Trends in Coagulation Disorders Among Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2013 Nov;43(6):1349–72.
- Broome MR, Turrel JM, Hays MT. Predictive value of tracer studies for 131I treatment in hyperthyroid cats. *Am J Vet Res*. 1988 Feb;49(2):193–7.
- Broussard JD, Peterson ME, Fox PR. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *J Am Vet Med Assoc*. 1995 Feb 1;206(3):302–5.
- Camenzind V, Bombeli T, Seifert B, Jamnicki M, Popovic D, Pasch T, et al. Citrate Storage Affects Thrombelastograph® Analysis. *Anesthesiology*. The American Society of Anesthesiologists; 2000;92(5):1242–9.
- Ceron JJ, Eckersall PD, Martíñez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol*. 2005 Jun;34(2):85–99.

-
- Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):732–7.
- Chambless LE, McMahon R, Wu K, Folsom A, Finch A, Shen YL. Short-term intraindividual variability in hemostasis factors. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Intraindividual Variability Study. *Ann Epidemiol.* 1992 Sep;2(5):723–33.
- Chan K-L, Summerhayes RG, Ignjatovic V, Horton SB, Monagle PT. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children. *Anesth Analg.* 2007 Dec;105(6):1610–3.
- Chandler WL. The thromboelastography and the thromboelastograph technique. *Semin Thromb Hemost.* 1995;21 Suppl 4:1–6.
- Chen A, Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications. *Clin Lab Med.* 2009 Jun;29(2):391–407.
- Christopher MM. Relation of endogenous Heinz bodies to disease and anemia in cats: 120 cases (1978-1987). *J Am Vet Med Assoc.* 1989 Apr 15;194(8):1089–95.
- Chun R, Garrett LD, Sargeant J, Sherman A, Hoskinson JJ. Predictors of response to radioiodine therapy in hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 2002 Nov;43(6):587–91.
- Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol.* 1957;17(4):237–46.
- Connolly DJ, Guitian J, Boswood A, Neiger R. Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. *J Fel Med Surg.* 2005 Oct;7(5):289–300.
- Cordiano I, Betterle C, Spadaccino CA, Soini B, Girolami A, Fabris F. Autoimmune thrombocytopenia (AITP) and thyroid autoimmune disease (TAD): overlapping syndromes? *Clin Exp Immunol.* 1998 Sep;113(3):373–8.
- Costongs GM, Bas BM, Janson PC, Hermans J, Brombacher PJ, van Wersch JW. Short-term and long-term intra-individual variations and critical differences of coagulation parameters. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1985 Jul;23(7):405–10.
- Craig A, Zuber M, Allan GS. A Prospective Study of 66 Cases of Feline Hyperthyroidism Treated with a Fixed Dose of Intravenous ¹³¹I. *Aust Vet Pract.* 1993;2–6.
- Çöl R, Montgomery A, Iazbik MC, Defelice A, Saavedra PV, Couto G. Whole-blood thrombelastography using calcium chloride activation in healthy cats. *Turk J Vet Anim Sci. The Scientific and Technological Research Council of Turkey;* 2013;37(1):68–75.

- Dainiak N, Hoffman R, Maffei LA, Forget BG. Potentiation of human erythropoiesis in vitro by thyroid hormone. *Nature*. 1978 Mar 16;272(5650):260–2.
- Dalton RG, Dewar MS, Savidge GF, Kernoff PB, Matthews KB, Greaves M, et al. Hypothyroidism as a cause of acquired von Willebrand's disease. *Lancet*. 1987 May 2;1(8540):1007–9.
- Damiet S, Kooistra HS, Fracassi F, Graham PA, Hibbert A, Lloret A, et al. Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *J Small Anim Pract*. 2014 Jan;55(1):4–13.
- Danescu LG, Badshah A, Danescu SC, Janjua M, Marandici AM, Matta F, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized with thyroid dysfunction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 Dec;15(6):676–80.
- Daniel GB, de Laforcade A, Webster C. Thrombelastography in cats with cholestatic liver disease. *ACVIM Forum Research Abstracts*. 2015. p. 1197.
- Daniel GB, Neelis DA. Thyroid scintigraphy in veterinary medicine. *Semin Nucl Med*. 2014 Jan;44(1):24–34.
- Daniel GB, Sharp DS, Nieckarz JA, Adams WH. Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxine concentration in normal and hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound*. 2002 Jul;43(4):374–82.
- Debeij J, van Zaane B, Dekkers OM, Doggen CJM, Smit JWA, van Zanten AP, et al. High levels of procoagulant factors mediate the association between free thyroxine and the risk of venous thrombosis: the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2014 Jun;12(6):839–46.
- DiBartola SP, Brown SA. The kidney and hyperthyroidism. In: Bonagura JD, editor. in *KIRK'S CURRENT VETERINARY THERAPY XIII*. Saunders; 2000. pp. 337–9.
- Dircks B, Nolte I, Mischke R. Haemostatic abnormalities in cats with naturally occurring liver diseases. *Vet J*. 2012 Jul;193(1):103–8.
- Dodds WJ, Raymond SL, Brooks MB. Inherited and acquired von Willebrand's disease. *Vet Pract Staff*. 1993;(5):21–3.
- Donahue SM, Otto CM. Thromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. *J Vet Emerg Crit Care*. 2005 Mar;15(1):9–16.
- Drost WT, Mattoon JS, Weisbrode SE. Use of helical computed tomography for measurement of thyroid glands in clinically normal cats. *Am J Vet Res*. 2006 Mar;67(3):467–71.
- Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 2004 Mar;224:879–86.

-
- Engelen C. Orientierende Referenzwerte und Evaluierung des Einflusses zweier Inkubationszeiten auf die Ergebnisse der Thrombelastographie bei Katzen. 24. Jahrestagung der FG "Innere Medizin und klinische Labordiagnostik" der DVG (InnLab). Berlin; 2016.
- Engelen C. De Novo Referenzintervallermittlung ausgewählter Parameter der plasmatischen Gerinnung bei Katzen. 63. Jahreskongress der DGK-DVG. Berlin; 2017.
- Engelhardt von W, Breves G. Physiologie der Haustiere. Enke Verlag. 2nd ed. 2005.
- Epstein KL, Brainard BM, Gomez-Ibanez SE, Lopes MAF, Barton MH, Moore JN. Thrombelastography in horses with acute gastrointestinal disease. J Vet Intern Med. 2011 Mar;25(2):307–14.
- Epstein KL, Brainard BM, Lopes MAF, Barton MH, Moore JN. Thrombelastography in 26 healthy horses with and without activation by recombinant human tissue factor. J Vet Emerg Crit Care. 2009 Feb;19(1):96–101.
- Falco S, Bruno B, Borrelli A, Cagnasso A, D'Angelo A. Validation of thromboelastometry in cattle. Vet Sci. 2012;:91–6.
- Favaloro EJ, Lippi G, Adcock DM. Preanalytical and postanalytical variables: the leading causes of diagnostic error in hemostasis? Semin Thromb Hemost. 2008 Oct;34(7):612–34.
- Fenty RK, Shaw SE, O'Toole TE. Identification of hypercoagulability in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia by means of thromboelastography. J Am Vet Med Assoc. 2011.
- Flanders JA. Surgical options for the treatment of hyperthyroidism in the cat. J Fel Med Surg. 1999 Sep;1(3):127–34.
- Flint SK, Wood RD, Abrams-Ogg ACG, Kruth SA, Bersenas A. Comparison of citrated native and kaolin-activated samples for thrombelastographic analysis in healthy dogs. Vet Clin Pathol. 2012 May 2;41(2):249–55.
- Fong DL, Ha JC, Hotchkiss CE. Thromboelastography values from pigtail macaques (Macaca nemestrina): effects of age and sex. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2012 Jan;51(1):94–100.
- Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. Am J Hematol. 1988 Mar;27(3):190–3.
- Forrest LJ, Baty CJ, Metcalf MR. Feline hyperthyroidism: efficacy of treatment using volumetric analysis for radioiodine dose calculation. Vet Radiol Ultrasound. 1996;37:141–5.
- Fossum TW. Chirurgie der Kleintiere. Urban & Fischer. 3rd ed. 2007.
- Foster DJ, Thoday KL. Tissue sources of serum alkaline phosphatase in 34

- hyperthyroid cats: a qualitative and quantitative study. *Res Vet Sci*. 2000 Feb;68(1):89–94.
- Fox PR. Feline cardiomyopathy. *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*. 2nd ed. Saunders; 1999.
- Franchini M, Lippi G, Manzato F, Vescovi PP. Thyroid-associated autoimmune coagulation disorders. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Jan;29(1):87–91.
- Franchini M, Lippi G, Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Aug;17(4):387–92.
- French TW, Fox LE, Randolph JF, Dodds WJ. A bleeding disorder (von Willebrand's disease) in a Himalayan cat. *J Am Vet Med Assoc*. 1987 Feb 1;190(4):437–9.
- Friedrichs KR, Harr KE, Freeman KP, Szladovits B, Walton RM, Barnhart KF, et al. ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Vet Clin Pathol*. The American Society of Anesthesiologists; 2012 Dec;41(4):441–53.
- Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg*. 2008 May;106(5):1366–75.
- Garcia-Pereira BL, Scott MA, Koenigshof AM, Brown AJ. Effect of venipuncture quality on thromboelastography. *J Vet Emerg Crit Care*. 2012 Apr 5;22(2):225–9.
- Gerber H, Peter H, Ferguson DC, Peterson ME. Etiopathology of feline toxic nodular goiter. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1994 May;24(3):541–65.
- Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med*. 2015;25(2):141–51.
- Glaus T, Wess G. Left ventricular hypertrophy in the cat - “when hypertrophic cardiomyopathy is not hypertrophic cardiomyopathy.” *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2010 Jul;152(7):325–30.
- Goldstein RE, Long C, Swift NC, Hornof WJ, Nelson RW, Nyland TG, et al. Percutaneous ethanol injection for treatment of unilateral hyperplastic thyroid nodules in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 2001 Apr 15;218(8):1298–302.
- Good LI, Manning AM. Thromboembolic disease: Predispositions and clinical management. *Compend Contin Educ Pract Vet*. 2003 Sep;25.
- Goodwin LV, Goggs R, Chan DL, Allenspach K. Hypercoagulability in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med*. 2011 Mar;25(3):273–7.
- Gottlieb DL, Prittie J, Buriko Y, Lamb KE. Evaluation of acute traumatic coagulopathy in dogs and cats following blunt force trauma. *J Vet Emerg Crit Care*. 2016 Sep 30.

-
- Graves TK, Olivier NB, Nachreiner RF, Kruger JM, Walshaw R, Stickle RL. Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. *Am J Vet Res.* 1994 Dec;55(12):1745–9.
- Graves TK, Peterson ME. Diagnosis of occult hyperthyroidism in cats. *Probl Vet Med.* 1990 Dec;2(4):683–92.
- Griffin JH. Control of coagulation reactions. *Williams Hematology.* 6 ed. Mcgraw-Hill Professional; 2001. pp. 1435–49.
- Haemonetics. TEG 5000 Thrombelastograph Hemostasis System - User manual. diamedil.info. Haemonetics: TEG user manual.
- Haggstrom J. Hypertrophic cardiomyopathy in cats—it used to be so simple! *J Fel Med Surg.* 2003 Apr;5(2):139–41.
- Hall DJ, Rush JE, deLaforcade AM, Shaw SP. Kaolin-activated thromboelastography in echocardiographically normal cats. *Am J Vet Res.* 2012 Jun;73(6):775–8.
- Hansson K, Haggstrom J, Kvart C. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier king charles spaniels with and without left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound.* 2002;43:568–75.
- Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.* 1948 Oct;26(37-38):577–83.
- Heseltine JC, Panciera DL, Troy GC, Monroe WE, Brooks MB, Feldman BF. Effect of levothyroxine administration on hemostatic analytes in Doberman Pinschers with von Willebrand disease. *J Vet Intern Med.* 2005 Jul;19(4):523–7.
- Hibbert A, Gruffydd-Jones T, Barrett EL, Day MJ, Harvey AM. Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *J Fel Med Surg.* 2009 Feb;11(2):116–24.
- Hick C, Hick A. *Intensivkurs Physiologie.* Urban & Fischer. 5 ed. 2006.
- Hofbauer LC, Heufelder AE. Coagulation disorders in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 1997 Jan 1;136(1):1–7.
- Horacek J, Maly J, Svilius I, Smolej L, Cepkova J, Vizda J, et al. Prothrombotic changes due to an increase in thyroid hormone levels. *Eur J Endocrinol.* 2015 May;172(5):537–42.
- Horsti J, Uppa H, Vilpo JA. Poor agreement among prothrombin time international normalized ratio methods: comparison of seven commercial reagents. *Clinical Chemistry.* 2005 Mar;51(3):553–60.
- Indrayan A. *Medical Biostatistics.* 3rd ed. CRC Press, Taylor & Francis Group, a Chapman & Hall Book; 2013.
- Jandrey KE, Norris JW, MacDonald KA, Kittleson MD, Tablin F. Platelet function in

- clinically healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy: analysis using the Platelet Function Analyzer-100. *Vet Clin Pathol*. 2008 Dec;37(4):385–8.
- Jergens AE, Turrentine MA, Kraus KH, Johnson GS. Buccal mucosa bleeding times of healthy dogs and of dogs in various pathologic states, including thrombocytopenia, uremia, and von Willebrand's disease. *Am J Vet Res*. 1987 Sep;48(9):1337–42.
- Jiao LR, Hansen PD, Havlik R, Mitry RR, Pignatelli M, Habib N. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. *Am J Surg*. 1999 Apr;177(4):303–6.
- Johansson PI, Stensballe J. Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sanguinis*. 2009 Feb;96(2):111–8.
- Johnstone IB, O'Grady MR, Lumsden JH. Thyroid supplementation effect on plasma von Willebrand factor/factor VIII in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med*. 1993;7.
- Jordan HL, Grindem CB, Breitschwerdt EB. Thrombocytopenia in Cats: A Retrospective Study of 41 Cases. *J Vet Intern Med*. 1993 Sep;7(5):261–5.
- Kaliebe H. Autochthone Sinusthrombose bei einem Falle von Morbus Basedow und Tabes. *Medizinische Klinik*. 1913;47:1929–32.
- Kass PH, Peterson ME, Levy J, James K, Becker DV, Cowgill LD. Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 1999;13(4):323–9.
- Keck G, Sternlicht Y. On the use of the thrombelastograph in veterinary medicine. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 1966 Jan 15;79(2):21–5.
- Kintzer PP, Peterson ME. Nuclear medicine of the thyroid gland. Scintigraphy and radioiodine therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1994 May;24(3):587–605.
- Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, Lesser M, Nichols CE. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 1990 Mar;4(2):58–62.
- Koenigshof AM, Scott MA. Effects of delayed anticoagulation and use of evacuated tubes on non-activated thrombelastography in dogs. *Vet Clin Pathol*. 2012;41:63–70.
- Kol A, Nelson RW, Gosselin RC, Borjesson DL. Characterization of thrombelastography over time in dogs with hyperadrenocorticism. *Vet J*. 2013 Sep;197(3):675–81.
- Korte W, Clarke S, Lefkowitz JB. Short activated partial thromboplastin times are related to increased thrombin generation and an increased risk for

- thromboembolism. *Am J Clin Pathol*. 2000 Jan;113(1):123–7.
- Köhler I, Ballhausen BD, Stockhaus C, Hartmann K, Wehner A. Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population in Southern Germany. *Tierarztl Prax Ausg K*. 2016 Jun 16;44(3):149–57.
- Kraft W. Thrombelastogram in healthy domestic cats and therapy of disseminated intravascular coagulation (DIC) in panleukopenia. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 1973 Oct 15;86(20):394–6.
- Kraft W, Danckert D. Development of a cat population. Part 1: Part of cats in veterinary practice, sex, breed, and age development-a comparison of the years 1967 and 1997. *Tierarztl Prax Ausg K*. 1999;3:194–7.
- Kraft W, Dürr UM. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 7 ed. Schattauer Verlag; 2014.
- Kurata M, Sasayama Y, Yamasaki N, Kitazawa I, Hamada Y, Horii I. Mechanism for shortening PT and APTT in dogs and rats--effect of fibrinogen on PT and APTT--. *J Toxicol Sci*. 2003 Dec;28(5):439–43.
- Kurata Y, Nishioeda Y, Tsubakio T, Kitani T. Thrombocytopenia in Graves' disease: effect of T3 on platelet kinetics. *Acta Haematol*. 1980;63(4):185–90.
- Laste NJ, Harpster NK. A retrospective study of 100 cases of feline distal aortic thromboembolism 1977 - 1993. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1995 Nov;31:492–500.
- Lautenschlaeger IE, Hartmann A, Sicken J, Mohrs S, Scholz VB, Neiger R, et al. Comparison between computed tomography and (99m)TC- pertechnetate scintigraphy characteristics of the thyroid gland in cats with hyperthyroidism. *Vet Radiol Ultrasound*. 2013 Nov;54(6):666–73.
- Leclere M, Lavoie J-P, Dunn M, Bédard C. Evaluation of a modified thrombelastography assay initiated with recombinant human tissue factor in clinically healthy horses. *Vet Clin Pathol*. 2009 Dec;38(4):462–6.
- Legnani C, Mattarozzi S, Cini M, Cosmi B, Favaretto E, Palareti G. Abnormally short activated partial thromboplastin time values are associated with increased risk of recurrence of venous thromboembolism after oral anticoagulation withdrawal. *Brit J Haemat*. 2006 Jul;134(2):227–32.
- Lennon EM, Hanel RM, Walker JM, Vaden SL. Hypercoagulability in dogs with protein-losing nephropathy as assessed by thromboelastography. *J Vet Intern Med*. 2013;27(3):462–8.
- Lécuyer M, Prini S, Dunn ME, Doucet MY. Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *Can Vet J*. 2006 Feb;47(2):131–5.
- Lipsky JJ, Gallego MO. Mechanism of thioamide antithyroid drug associated hypoprothrombinemia. *Drug Metabol Drug Interact*. 1988;6(3-4):317–26.

- Long CD, Goldstein RE, Hornof WJ, Feldman EC, Nyland TG. Percutaneous ultrasound-guided chemical parathyroid ablation for treatment of primary hyperparathyroidism in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1999 Jul 15;215(2):217–21.
- Lucy J, Peterson ME, Randolph JF, Scrivani P, Thompson M, Davignon D, et al. Efficacy of low-dose (2 millicurie) versus standard-dose (4 millicurie) radioiodine (¹³¹I) treatment for cats with mild-to-moderate hyperthyroidism. *ACVIM Forum Research Abstracts.* Indianapolis; 2015. p. 1170.
- Lutze G, Lutze GJ, Kutschmann K. Plasmatische Blutgerinnung bei Säugetieren (Haus- und Zootiere) - Erfahrungen mit Globaltesten und Aktivitätsbestimmungen von Einzelfaktoren. *Hämostaseologie.* 2007;27(3):201–10.
- Mallery KF, Pollard RE, Nelson RW, Hornof WJ, Feldman EC. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency heat ablation for treatment of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2003 Dec 1;223(11):1602–7.
- Mallett SV, Cox DJA. Thrombelastography. *Brit J Haemat.* 1992 Sep;69(3):307–13.
- Marly-Voquer C, Riond B, Jud Schefer R, Kutter APN. Reference values for rotational thromboelastometry (ROTEM) in clinically healthy cats. *J Vet Emerg Crit Care.* 2017 Feb 6;:1–8.
- Marschner CB, Bjørnvad CR, Kristensen AT, Wiinberg B. Thromboelastography results on citrated whole blood from clinically healthy cats depend on modes of activation. *Acta Vet Scand.* 2010;52:38.
- Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Fel Med Surg.* 2007 Apr;9(2):124–32.
- Mayhew PD, Savigny MR, Otto CM, Brown DC, Brooks MB, Bentley AM, et al. Evaluation of coagulation in dogs with partial or complete extrahepatic biliary tract obstruction by means of thromboelastography. *J Am Vet Med Assoc.* 2013 Mar 15;242(6):778–85.
- März I. Echokardiographische Untersuchung der linksatrialen Größe und Funktion bei gesunden Katzen und bei Katzen mit linksventrikulärer Hypertrophie. *Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig;* 2007.
- McAfee JG, Subramanian G. Radioactive agents for imaging. Vol. 19. Grune and Stratton; 1984. pp. 55–180.
- McGovern KF, Lascola KM, Smith SA, Clark-Price SC, McMichael M, Wilkins PA. Assessment of acute moderate hyperglycemia on traditional and thromboelastometry coagulation parameters in healthy adult horses. *J Vet Emerg Crit Care.* 2012 Oct;22(5):550–7.
- McVey JH. Tissue factor pathway. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 1999 Sep;12(3):361–72.

-
- Melendez L, Yamka R, Forrester S. Titration of dietary iodine for reducing serum thyroxine concentrations in newly diagnosed hyperthyroid cats. *ACVIM Forum Research Abstracts*. 2011. p. 683.
- Mendez-Angulo JL, Mudge M, Zaldivar-Lopez S, Vilar-Saavedra P, Couto G. Thromboelastography in healthy, sick non-septic and septic neonatal foals. *Aust Vet J*. 2011 Dec;89(12):500–5.
- Mendez-Angulo JL, Mudge MC, Vilar-Saavedra P, Stingle N, Couto CG. Thromboelastography in healthy horses and horses with inflammatory gastrointestinal disorders and suspected coagulopathies. *J Vet Emerg Crit Care*. 2010 Oct;20(5):488–93.
- Meric SM. Diagnosis and management of feline hyperthyroidism. *Compend Contin Educ Pract Vet*. 1989;11(9).
- Meric SM, Rubin SI. Serum thyroxine concentrations following fixed-dose radioactive iodine treatment in hyperthyroid cats: 62 cases (1986-1989). *J Am Vet Med Assoc*. 1990 Sep 1;197(5):621–3.
- Michiels JJ, Schroyens W, Bememan Z. Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism: reversal after treatment with thyroxine. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001 Apr;7:113–5.
- Moalic P, Gruel Y, Foloppe P, Delahousse B, Leclerc MH, Leroy J. Hemostasis development in the lamb fetus and neonate. *Am J Vet Res*. 1989 Jan 1;50(1):59–63.
- Mohrs S, Sicken J, Neiger R. Verlauf von Akute-Phase-Protein-Konzentrationen hyperthyreoter Katzen nach Therapie mit radioaktivem Jod. *Tierarztl Prax Ausg K*. 2013 Jan;41(1).
- Mondillo S, Sabatini L, Agricola E, Ammaturo T, Guerrini F, Barbatì R, et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2000 Sep;75(2-3):227–32.
- Montgomery A, Couto CG, Schober K, Vilar-Saavedra P, Westendorf N, Iazbik MC. Thrombelastography in healthy cats. *J Vet Intern Med*. 2008;:774.
- Mooney CT. Radioactive iodine therapy for feline hyperthyroidism: efficacy and administration routes. *J Small Anim Pract*. 1994.
- Mooney CT. Hyperthyroidism. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7 ed. Elsevier; 2009. pp. 1761–79.
- Mooney CT, Little CJ, Macrae AW. Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 1996 Jun 15;208(12):2004–8.
- Mooney CT, Peterson ME. Feline Hyperthyroidism. *Manual of Canine and Feline*

- Endocrinology. 4 ed. BSAVA; 2012. pp. 133–47.
- Mooney CT, Thoday KL, Doxey DL. Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. *J Small Anim Pract.* 1992a May;33(5):228–35.
- Mooney CT, Thoday KL, Nicoll JJ. Qualitative and quantitative thyroid imaging in feline hyperthyroidism using technetium-99m as pertechnetate. *Vet Radiol Ultrasound.* 1992b;33:313–20.
- Moritz A. Der Einsatz lasergestützter Multiparameter-Hämatologiesysteme in der Veterinärmedizin (laser-based multi-parameter haematology instruments in veterinary medicine). Büchse Pandora Verlag. 2001.
- Müller J, Neiger R. TSH stimulation test with recombinant human TSH (rhTSH) for the diagnosis of feline hyperthyroidism. *ECVIM congress 2011 (abstract).* 2011.
- Myrup B, Bregengård C, Faber J. Primary haemostasis in thyroid disease. *J Int Med.* 1995 Jul;238(1):59–63.
- Naan EC, Kirpensteijn J, Kooistra HS, Peeters ME. Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Vet Surg.* 2006 Apr;35(3):287–93.
- Nap AM, Pollak YW, van den Brom WE, Rijnberk A. Quantitative aspects of thyroid scintigraphy with pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) in cats. *J Vet Intern Med.* 1994 Jul;8(4):302–3.
- Nickel R, Schummer A, Seiferle E. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Verlag Paul Parey. 3rd ed. 1992.
- Nieckarz JA, Daniel GB. The effect of methimazole on thyroid uptake of pertechnetate and radioiodine in normal cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 2001 Sep;42(5):448–57.
- Niemand HG, Arnold-Gloor S, Suter PF. Praktikum der Hundeklinik. 10 ed. Enke Verlag; 2006.
- Nikolic Nielsen L, Wiinberg B, Kjølgaard-Hansen M, Jensen AL, Kristensen AT. Prolonged activated prothromboplastin time and breed specific variation in haemostatic analytes in healthy adult Bernese Mountain dogs. *Vet J.* 2011 Oct;190(1):150–3.
- Nitu-Whalley IC, Lee CA. Acquired von Willebrand syndrome--report of 10 cases and review of the literature. *Haemophilia.* 1999 Sep;5(5):318–26.
- Norman EJ, Barron RCJ, Nash AS, Clampitt RB. Prevalence of low automated platelet counts in cats: comparison with prevalence of thrombocytopenia based on blood smear estimation. *Vet Clin Pathol.* 2001;30(3):137–40.
- Norsworthy GD, Adams VJ, McElhaney MR, Milios JA. Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine concentration in cats with and without hyperthyroidism. *J Fel Med Surg.* 2002 Sep;4(3):139–43.

-
- Olczak J, Jones BR, Pfeiffer DU, Squires RA, Morris RS, Markwell PJ. Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *N Z Vet J*. 2005 Feb;53(1):53–8.
- Olver CS, Nielsen VG. Thrombelastographic characterization of coagulation/fibrinolysis in horses: role of carboxyheme and metheme states. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Apr;24(3):273–8.
- Ottenjann M, Weingart C, Arndt G, Kohn B. Characterization of the anemia of inflammatory disease in cats with abscesses, pyothorax, or fat necrosis. *J Vet Intern Med*. 2006 Sep;20(5):1143–50.
- Otto CM, Rieser TM, Brooks MB, Russell MW. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *J Am Vet Med Assoc*. 2000 Nov 15;217(10):1500–4.
- Öberg J, Tvedten H. Thromboelastography in a cat with steroid responsive thrombocytopenia. *Comp Clin Pathol*. 2010 Feb 25;19(4):429–31.
- Padgett S. Feline thyroid surgery. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2002 Jul;32(4):851–9–vi.
- Palareti G, Biagi G, Legnani C, Bianchi D, Serra D, Savini R, et al. Association of reduced factor VIII with impaired platelet reactivity to adrenalin and collagen after total thyroidectomy. *Thromb Haemost*. 1989 Dec 29;62(4):1053–6.
- Paltrinieri S, Meazza C, Giordano A, Tunesi C. Validation of thromboelastometry in horses. *Vet Clin Pathol*. 2008 Sep;37(3):277–85.
- Panciera DL, Johnson GS. Plasma von Willebrand factor antigen concentration in dogs with hypothyroidism. *J Am Vet Med Assoc*. 1994 Dec 1;205(11):1550–3.
- Panciera DL, Johnson GS. Plasma von Willebrand factor antigen concentration and buccal mucosal bleeding time in dogs with experimental hypothyroidism. *J Vet Intern Med*. 1996 Mar;10(2):60–4.
- Papasouliotis K, Muir P, Gruffydd-Jones TJ, Galloway P, Smerdon T, Cripps PJ. Decreased oro-caecal transit time, as measured by the exhalation of hydrogen, in hyperthyroid cats. *Res Vet Sci*. 1993 Jul;55(1):115–8.
- Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. *Brit J Haemat*. 2010 Aug 18;150(5):501–14.
- Peschle C, Rappaport IA, Magli MC, Marone G, Lettieri F, Cillo C, et al. Role of the hypophysis in erythropoietin production during hypoxia. *Blood*. 1978 Jun;51(6):1117–24.
- Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thrombosis Research*. 2011 Jan;127:S34–7.
- Peterson ME. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract*.

2006 Feb;21(1):34–9.

Peterson ME. More than just T4. *J Fel Med Surg*. 2013 Jan 1;15:765–77.

Peterson ME, Becker DV. Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc*. 1995 Dec 1;207(11):1422–8.

Peterson ME, Broome MR. Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *Vet Radiol Ultrasound*. 2015a Jan;56(1):84–95.

Peterson ME, Broome MR. Ultra-low doses of radioiodine are highly effective in restoring euthyroidism without inducing hypothyroidism in most cats with milder forms of hyperthyroidism: 131 cases. *J Vet Intern Med*. 2015b Jan 1;:1031.

Peterson ME, Broussard JD, Gamble DA. Use of the thyrotropin releasing hormone stimulation test to diagnose mild hyperthyroidism in cats. *J Vet Intern Med*. 1994 Jul;8(4):279–86.

Peterson ME, Guterl JN, Nichols R, Rishniw M. Evaluation of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration as a Diagnostic Test for Hyperthyroidism in Cats. *J Vet Intern Med*. 2015 Sep 1;29(5).

Peterson ME, Johnson GF, Andrews LK. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. *ACVIM Forum Research Abstracts*. 1979.

Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, Fox PR, Ferguson DC, Johnson GF, et al. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *J Am Vet Med Assoc*. 1983 Jul 1;183(1):103–10.

Peterson ME, Kintzer PP, Hurvitz AI. Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 1988 Jul;2(3):150–7.

Peterson ME, Melián C, Nichols R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *J Am Vet Med Assoc*. 2001 Feb 15;218(4):529–36.

Peterson ME, Ward CR. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2007 Jul;37(4):633–45.

Pollard RE, Long CD, Nelson RW, Hornof WJ, Feldman EC. Percutaneous ultrasonographically guided radiofrequency heat ablation for treatment of primary hyperparathyroidism in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2001 Apr 1;218(7):1106–10.

Popovic WJ, Brown JE, Adamson JW. The influence of thyroid hormones on in vitro erythropoiesis. Mediation by a receptor with beta adrenergic properties. *J Clin Invest*. 1977 Oct;60(4):907–13.

Puille M, Knietsch M, Spillmann T, Grünbaum EG, Bauer R. Radioiodine treatment of feline hyperthyroidism in Germany. *Nuklearmedizin*. 2002 Dec;41(6):245–51.

-
- Puille N, Puille M, Neiger R. Radioiodine treatment of feline hyperthyroidism: 105 cases. *Tierarztl Prax Ausg K*. 2007;35(6):447–51.
- Radlinsky MG. Thyroid Surgery in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2007 Jul;37(4):789–98.
- Ralph AG, Brainard BM, Pittman JR, Babski DM, Koenig A. Effects of rest temperature, contact activation, and sample technique on canine thrombelastography. *J Vet Emerg Crit Care*. 2012 Jun;22(3):320–6.
- Randolph JF, DeMarco J, Center SA, Kantrowitz L, Crawford MA, Scarlett JM, et al. Prothrombin, activated partial thromboplastin, and proteins induced by vitamin K absence or antagonists clotting times in 20 hyperthyroid cats before and after methimazole treatment. *J Vet Intern Med*. 2000 Jan;14(1):56–9.
- Ranjit P, Lau Y, Lip G, Blann AD. Development and validation of a new assay for assessing clot integrity. *Vasc pharmacol*. 2015;71:102–7.
- Ross DS. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):542–50.
- Roșca AE, Badiu C, Uscătescu V, Stoian I, Mirică R, Braga RI, et al. Influence of chronic administration of anabolic androgenic steroids and taurine on haemostasis profile in rats: a thrombelastographic study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Apr;24(3):256–60.
- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978 Dec;58(6):1072–83.
- Sangster JK, Panciera DL, Abbott JA, Zimmerman KC, Lantis AC. Cardiac biomarkers in hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med*. 2014 Mar;28(2):465–72.
- Sari O, Tunc R, Kisakol G, Dostbil Z, Serdengeçti M. Acute-phase Response After Radioiodine Treatment in Hyperthyroidism. *The Endocrinologist*. 2007 Mar;17(2):89–91.
- Sartor LL, Trepanier LA, Kroll MM, Rodan I, Challoner L. Efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 2004 Sep;18(5):651–5.
- Schlesinger DP, Rubin SI, Papich MG, Hamilton DL. Use of breath hydrogen measurement to evaluate orocecal transit time in cats before and after treatment for hyperthyroidism. *Can J Vet Res*. 1993 Apr;57:89–94.
- Schober KE, Maerz I. Assessment of Left Atrial Appendage Flow Velocity and its Relation to Spontaneous Echocardiographic Contrast in 89 Cats with Myocardial Disease. *J Vet Intern Med*. 2006 Jan;20(1):120–30.
- Schöchel H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using

- thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*. 2010;14(2):R55.
- See AM, Swindells KL, Sharman MJ, Haack KL, Goodman D, Delaporta A, et al. Activated coagulation times in normal cats and dogs using MAX-ACT TMtubes. *Aust Vet J*. 2009 Jul;87(7):292–5.
- Shen L, He X, Dahlbäck B. Synergistic cofactor function of factor V and protein S to activated protein C in the inactivation of the factor VIIIa - factor IXa complex -- species specific interactions of components of the protein C anticoagulant system. *Thromb Haemost*. 1997 Sep;78(3):1030–6.
- Shih C-H, Chen S-L, Yen C-C, Huang Y-H, Chen C-D, Lin K-H, et al. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology*. 2004 Jun;145(6):2804–14.
- Sinnott VB, Otto CM. Use of thromboelastography in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 39 cases (2000-2008). *J Vet Emerg Crit Care*. 2009 Oct;19(5):484–8.
- Smith SA, McMichael MA, Gilor S, Galligan AJ, Hoh CM. Correlation of hematocrit, platelet concentration, and plasma coagulation factors with results of thromboelastometry in canine whole blood samples. *Am J Vet Res. Am Vet Med Assoc*; 2012;73(6):789–98.
- Smith SA, Tobias AH, Jacob KA, Fine DM, Grumbles PL. Arterial Thromboembolism in Cats: Acute Crisis in 127 Cases (1992-2001) and Long-Term Management with Low-Dose Aspirin in 24 Cases. *J Vet Intern Med*. 2003 Jan;17(1):73–83.
- Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *Clinica Chimica Acta*. 1987 Dec;170(2-3):S13–S32.
- Sommerey C, Williams TL, McCrone I, Ruiz-Ferreras A, Freeman D, Archer J. Thromboelastography in healthy dairy cows. *J Dairy Sci*. 2014 Sep;97(9):5474–80.
- Sondeen JL, de Guzman R, Amy Polykratis I, Dale Prince M, Hernandez O, Cap AP, et al. Comparison between human and porcine thromboelastograph parameters in response to ex-vivo changes to platelets, plasma, and red blood cells. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Dec;24(8):818–29.
- Song J, Drobatz KJ, Silverstein DC. Retrospective evaluation of shortened prothrombin time or activated partial thromboplastin time for the diagnosis of hypercoagulability in dogs: 25 cases (2006-2011). *J Vet Emerg Crit Care*. 2016 May;26(3):398–405.
- Stepien RL, Rapoport GS, Henik RA. Effect of measurement method on blood pressure findings in cats before and after therapy for hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 2003;(17):754.

-
- Stockham SL, Scott MA. Fundamentals of veterinary clinical pathology. 2nd ed. Blackwell Publishing Ltd; 2008.
- Stuijver DJF, van Zaane B, Romualdi E, Brandjes DPM, Gerdes VEA, Squizzato A. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2012 Dec;108(6):1077–88.
- Sullivan P, Gompf R, Schmeitzel L, Clift R, Cottrell M, McDonald TP. Altered platelet indices in dogs with hypothyroidism and cats with hyperthyroidism. *Am J Vet Res.* 1993 Dec;54(12):2004–9.
- Syme HM, Elliott J. The prevalence of hypertension in hyperthyroid cats at diagnosis and following treatment. *J Vet Intern Med.* 2003;(17):754–5.
- Tasker S, Cripps PJ, Mackin AJ. Estimation of Platelet Counts on Feline Blood Smears. *Vet Clin Pathol.* 1999;28(2):42–5.
- Tate J, Panteghini M. Standardisation--the theory and the practice. *The Clinical Biochemist Reviews.* 2007 Nov;28(4):127–30.
- Théon AP, Van Vechten MK, Feldman E. Prospective randomized comparison of intravenous versus subcutaneous administration of radioiodine for treatment of hyperthyroidism in cats. *Am J Vet Res.* 1994 Dec;55(12):1734–8.
- Thoday KL, Mooney CT. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *Vet Rec.* 1992 Sep 19;131(12):257–64.
- Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS, et al. Recommendations for Standards in Transthoracic Two-Dimensional Echocardiography in the Dog and Cat. *J Vet Intern Med.* 1993 Jul;7(4):247–52.
- Thornton JG, Parapia LA, Minford A, Taberner DA. Hypothyroidism and von Willebrand's disease. *Lancet.* 1987;1(8545):1314–5.
- Tomsa K, Glaus TM, Kacel GM, Pospischil A, Reusch CE. Thyrotropin-releasing hormone stimulation test to assess thyroid function in severely sick cats. *J Vet Intern Med.* 2001 Mar;15(2):89–93.
- Torlak V, Zemunik T, Modun D, Capkun V. 131I-induced changes in rat thyroid gland function. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:1087–94.
- Trepanier LA. Pharmacologic Management of Feline Hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2007 Jul;37(4):775–88.
- Trepanier LA, Hoffman SB, Kroll M, Rodan I, Challoner L. Efficacy and safety of once versus twice daily administration of methimazole in cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc.* 2003 Apr 1;222(7):954–8.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous

- thromboembolism. *Blood*. 2004 Dec 1;104(12):3631–4.
- Turrel JM, Feldman EC, Nelson RW, Cain GR. Thyroid carcinoma causing hyperthyroidism in cats: 14 cases (1981-1986). *J Am Vet Med Assoc*. 1988 Aug 1;193(3):359–64.
- van der Kooij M, Bečvářová I, Meyer HP, Teske E, Kooistra HS. Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *J Fel Med Surg*. 2014 Jan 1;16(6):491–8.
- van Doormaal JJ, van der Meer J, Oosten HR, Halie MR, Doorenbos H. Hypothyroidism leads to more small-sized platelets in circulation. *Thromb Haemost*. 1987 Dec 18;58(4):964–5.
- van Hoek I, Lefebvre HP, Peremans K, Meyer E, Croubels S, Vandermeulen E, et al. Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Domest Anim Endocrinol*. 2009 Jan;36(1):45–56.
- van Hoek I, Peremans K, Waelbers T. Non-surgical treatment of feline hyperthyroidism: options and considerations. *Vlaams diergeneeskundig tijdschrift*. 2007;76:69–80.
- Vaske HH, Armbrust L, Zicker S, Jewell D, Grauer GF. Assessment of renal function in hyperthyroid cats managed with Hill's Prescription Diet y/d feline. *ACVIM Forum Research Abstracts*. 2015. p. 1170.
- Vaske HH, Schermerhorn T, Armbrust L, Grauer GF. Diagnosis and management of feline hyperthyroidism: current perspectives. *Vet Med: Research & Reports*. 2014;5:85–96.
- Vescovi PP, Favalaro EJ, Lippi G, Garofano M, Montagnana M, Manzato F, et al. The spectrum of coagulation abnormalities in thyroid disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Feb;37(1):7–10.
- Vig S, Chitolie A, Bevan DH, Halliday A, Dormandy J. Thromboelastography: a reliable test? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001 Oct;12(7):555–61.
- Vilar P, Couto CG, Westendorf N, Iazbik C, Charske J, Marín L. Thromboelastographic Tracings in Retired Racing Greyhounds and in Non-Greyhound Dogs. *J Vet Intern Med*. 2008 Mar;22(2):374–9.
- Vilar-Saavedra P, García AL, López SZ, Couto G. Hemostatic abnormalities in dogs with carcinoma: A thromboelastographic characterization of hypercoagulability. *Vet J*. 2011 Nov;190(2):e78–e83.
- Virchow R. Neuer Fall von tödtlicher Embolie der Lungenarterien. *Arch pathol Anat*. 1856 Sep;10(1-2):225–8.
- Wakeling J. Use of thyroid stimulating hormone (TSH) in cats. *Can Vet J*. 2010 Jan;51(1):33–4.

-
- Walker JM, Hanel RM, Hansen BD, Motsinger-Reif AA. Comparison of venous sampling methods for thromboelastography in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* American Veterinary Medical Association 1931 North Meacham Road, Suite 100, Schaumburg, IL 60173-4360 USA 847-925-8070 847-925-1329 avmajournals@avma.org; 2012 Dec;73(12):1864–70.
- Wallack S, Metcalf M, Skidmore A, Lamb CR. Calculation and usage of the thyroid to background ratio on the pertechnetate thyroid scan. *Vet Radiol Ultrasound.* 2010 Sep;51(5):554–60.
- Wasowicz M, Srinivas C, Meineri M, Banks B, McCluskey SA, Karkouti K. Technical report: analysis of citrated blood with thromboelastography: comparison with fresh blood samples. *Can J Anaesth.* 2008 May;55(5):284–9.
- Wedekind KJ, Burris P, Yu S. Controlled level of dietary iodine normalizes serum total thyroxine in cats with naturally occurring hyperthyroidism. *J Vet Intern Med.* 2011;25(4):683–4.
- Wehner A. Validation of an enzyme fluorescence assay (ELFA) to measure total thyroxine in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2016 Jan 1;30(1):348–439.
- Weiser MG. Erythrocyte responses and disorders. In: Ettinger SJ, Feldman BF, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 3rd ed. Saunders; 1995. pp. 1864–91.
- Weiss DJ, Krehbiel JD. Studies of the pathogenesis of anemia of inflammation: erythrocyte survival. *Am J Vet Res.* 1983 Oct;44(10):1830–1.
- Weiss DJ, Krehbiel JD, Lund JE. Studies of the pathogenesis of anemia of inflammation: mechanism of impaired erythropoiesis. *Am J Vet Res.* 1983 Oct;44(10):1832–5.
- Weiss DJ, McClay CB. Studies on the Pathogenesis of the Erythrocyte Destruction Associated with the Anemia of Inflammatory Disease. *Vet Clin Pathol.* 1988;17(4):90–3.
- Welles EG, Bourne C, Tyler JW, Boudreaux MK. Detection of Activated Feline Platelets in Platelet-rich Plasma by Use of Fluorescein-labeled Antibodies and Flow Cytometry. *Vet Pathol.* 1994 Sep 1;31:553–60.
- Wells AL, Long CD, Hornof WJ, Goldstein RE, Nyland TG, Nelson RW, et al. Use of percutaneous ethanol injection for treatment of bilateral hyperplastic thyroid nodules in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Apr 15;218(8):1293–7.
- Westgard JO. Desirable Biological Variation Database specifications [Internet]. westgard.com. [cited 2017 Mar 24]. Available from: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
- Weyrauch KD, Smollich A, Plendl J. *Histologie-Kurs für Veterinärmediziner.* Enke Verlag. 2009.

- Wiinberg B, Jensen AL, Kjølgaard-Hansen M, Rojkaer R, Johansson PI, Gade LP, et al. Study on biological variation of haemostatic parameters in clinically healthy dogs. *Vet J*. 2007 Jul;174(1):62–8.
- Wiinberg B, Jensen AL, Rojkaer R, Johansson P, Kjølgaard-Hansen M, Kristensen AT. Validation of human recombinant tissue factor-activated thromboelastography on citrated whole blood from clinically healthy dogs. *Vet Clin Pathol*. 2005 Dec;34(4):389–93.
- Wisner ER, Nyland TG. Ultrasonography of the thyroid and parathyroid glands. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1998 Jul;28(4):973–91.
- Zambruni A, Thalheimer U, Leandro G, Perry D, Burroughs AK. Thromboelastography with citrated blood: comparability with native blood, stability of citrate storage and effect of repeated sampling. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004 Jan;15(1):103–7.
- Zelmanovic D, Hetherington EJ. Automated Analysis of Feline Platelets in Whole Blood, Including Platelet Count, Mean Platelet Volume, and Activation State. *Vet Clin Pathol*. 1998;27(1):2–9.
- Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP, Woodward E, Caprini JA. Comparison of thromboelastography with common coagulation tests. *Thromb Haemost*. 1981 Dec 23;46(4):752–6.

9 Danksagung

Hiermit möchte ich mich aus vollem Herzen bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Betreuern PD Dr. Natali Bauer und Prof. Dr. Reto Neiger für die Bereitstellung des Themas, ihre Unterstützung, Hilfestellung und Korrektur. Ohne sie wäre das ganze Unternehmen natürlich niemals zu Stande gekommen. Vielen Dank auch an Natali Bauer für die unkomplizierte Übernahme als Doktorandin.

Herzlichen Dank möchte ich auch den fleißigen Helfern und Kollegen der Klinik für Kleintiere, Innere Medizin aussprechen, die mich bei Blutentnahmen, Untersuchungen, Laborarbeiten oder einfach beim Festhalten von mehr oder weniger kooperativen Katzen unterstützt haben. Besonders möchte ich dabei das Radiojodteam nennen, vor allem Sabrina Mohrs, Julia Venema und Beatrix Klein. Vielen Dank auch an das Zentrallabor für die hilfreiche und nette Zusammenarbeit.

Danke auch an meine lieben Freunde, die mir Mut zusprachen, wenn mir einmal die Motivation fehlte und an meine Kollegen der Tierklinik Kalbach, die mein Gejammer immer mit einem Lächeln ertrugen.

Großer Dank gilt besonders Katarina Hazuchova und Isabelle Ritz für die fachliche und rechtschreibliche Unterstützung.

Ich danke auch von Herzen meiner Familie, Dagmar, Paul und Christof, die mich immer weiter antrieben und unterstützten und niemals die Hoffnung aufgaben.

Außerdem danke ich Joachim Glück, der vor allem in der letzten Zeit mein größter Halt und liebevolle Motivation war.

10 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt habe, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

Oberursel, 03.01.2018

Katharina Heuser

ISBN 978-3-86345-419-7



Verlag: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH
35392 Gießen · Friedrichstraße 17 · Tel. 0641 / 24466 · Fax: 0641 / 25375
E-Mail: info@dvf.de · Internet: www.dvf.de